Rev Esp Cardiol. 2022;**75(6)**:523.e1–523.e114

Guías de Práctica Clínica

Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica

Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica

Desarrollada con la colaboración especial de la *Heart Failure Association* (HFA) de la ESC

Autores/miembros del Grupo de Trabajo: Theresa A. McDonagh* (coordinadora) (Reino Unido), Marco Metra* (coordinador) (Italia), Marianna Adamo (coordinadora del grupo de trabajo) (Italia), Roy S. Gardner (coordinador del grupo de trabajo) (Reino Unido), Andreas Baumbach (Reino Unido), Michael Böhm (Alemania), Haran Burri (Suiza), Javed Butler (Estados Unidos), Jelena Čelutkienė (Lituania), Ovidiu Chioncel (Rumanía), John G.F. Cleland (Reino Unido), Andrew J.S. Coats (Reino Unido), María G. Crespo-Leiro (España), Dimitrios Farmakis (Grecia), Martine Gilard (Francia), Stephane Heyman (Países Bajos), Arno W. Hoes (Países Bajos), Tiny Jaarsma (Suecia), Ewa A. Jankowska (Polonia), Mitja Lainscak (Eslovenia), Carolyn S.P. Lam (Singapur), Alexander R. Lyon (Reino Unido), John J.V. McMurray (Reino Unido), Alexandre Mebazaa (Francia), Richard Mindham (Reino Unido), Claudio Muneretto (Italia), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Susanna Price (Reino Unido), Giuseppe M.C. Rosano (Reino Unido), Frank Ruschitzka (Suiza) y Anne Kathrine Skibelund (Dinamarca) y Grupo de Documentos Científicos de la ESC

Revisores del documento: Rudolf A. de Boer (coordinador de revisión de las GPC) (Países Bajos), P. Christian Schulze (coordinador de revisión de las GPC) (Alemania), Magdy Abdelhamid (Egipto), Victor Aboyans (Francia), Stamatis Adamopoulos (Grecia), Stefan D. Anker (Alemania), Elena Arbelo (España), Riccardo Asteggiano (Italia), Johann Bauersachs (Alemania), Antoni Bayés-Genís (España), Michael A. Borger (Alemania), Werner Budts (Bélgica), Maja Cikes (Croacia), Kevin Damman (Países Bajos), Victoria Delgado (Países Bajos), Paul Dendale (Bélgica), Polychronis Dilaveris (Grecia), Heinz Drexel (Austria), Justin Ezekowitz (Canadá), Volkmar Falk (Alemania), Laurent Fauchier (Francia), Gerasimos Filippatos (Grecia), Alan Fraser (Reino Unido), Norbert Frey (Alemania), Chris P. Gale (Reino Unido), Finn Gustafsson (Dinamarca), Julie Harris (Reino Unido), Bernard Iung (Francia), Stefan Janssens (Bélgica), Mariell Jessup (Estados Unidos), Aleksandra Konradi (Rusia), Dipak Kotecha (Reino Unido), Ekaterini Lambrinou (Chipre), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Ulf Landmesser (Alemania), Christophe Leclercq (Francia), Basil S. Lewis (Israel), Francisco Leyva (Reino Unido), Aleš Linhart (República Checa), Maja-Lisa Løchen (Noruega), Lars H. Lund (Suecia), Donna Mancini (Estados Unidos), Josep Masip (España), Davor Milicic (Croacia), Christian Mueller (Suiza), Holger Nef (Alemania), Jens-Cosedis Nielsen (Dinamarca), Lis Neubeck (Reino Unido), Michel Noutsias (Alemania), Steffen E. Petersen (Reino Unido), Anna Sonia Petronio (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Eva Prescott (Dinamarca), Amina Rakisheva (Kazajstán), Dimitrios J. Richter (Grecia), Evgeny Schlyakhto (Rusia), Petar Seferovic (Serbia), Michele Senni (Italia), Marta Sitges (España), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Carlo G. Tocchetti (Italia), Rhian M. Touyz (Reino Unido), Carsten Tschoepe (Alemania) y Johannes Waltenberger (Alemania/Suiza)

Versión en español: documento traducido por María García-Cameselle. Traducción revisada por Dominga A. Pascual Figal y José R. Gonzalez-Juanatey, coordinadores del Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Cardiología para esta guía

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:
https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.11.012

* Autores para correspondencia: Cardiology Department, King's College Hospital, Denmark Hill, Londres, SE5 9RS, Reino Unido.
Correo electrónico: theresa.mcdonagh@kcl.ac.uk (T.A. McDonagh).
Institute of Cardiology, ASST Spedali Civili di Brescia y Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public Health, University of Brescia, Brescia, Italia.
Correo electrónico: metramarco@libero.it (M. Metra).
Las filiaciones de los autores y miembros del Grupo de Trabajo se recogen en la sección 20.
La lista de miembros del Comité de la ESC para la elaboración de Guías de Práctica Clínica y los revisores de las sociedades nacionales se recoge en el anexo..

Entidades de la ESC que han participado en la elaboración de este documento:
Asociaciones: *Association for Acute CardioVascular Care* (ACVC), *Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions* (ACNAP), *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI), *European Association of Preventive Cardiology* (EAPC), *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions* (EAPCI), *European Heart Rhythm Association* (EHRA) y *Heart Failure Association* (HFA).
Consejos: *Council of Cardio-Oncology*, *Council on Basic Cardiovascular Science* y *Council on Valvular Heart Disease*.
Grupos de Trabajo: Cardiopatías Congénitas en el Adulto, Farmacoterapia Cardiovascular, Medicina Cardiovascular Reparadora y Regenerativa, Cirugía Cardiovascular, e-Cardiología, Enfermedades Miocárdicas y Pericárdicas, y Función Miocárdica.
Foro de pacientes

Descargo de responsabilidad. Esta guía recoge la opinión de la ESC y se ha elaborado tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia disponibles hasta la fecha. La ESC no es responsable en caso de que exista alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre la GPC de la ESC y cualquier otra recomendación oficial o GPC publicada por autoridades relevantes de la sanidad pública, particularmente en lo que se refiere al buen uso de la atención sanitaria y las estrategias terapéuticas. Se espera que los profesionales de la salud tengan en consideración esta GPC a la hora de tomar decisiones clínicas, así como al implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o representante legal. Además, las GPC de la ESC no eximen al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones y GPC actualizadas emitidas por autoridades sanitarias competentes. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

El artículo se publica simultáneamente en *European Heart Journal* y *European Journal of Heart Failure*.

Las declaraciones de conflicto de intereses de todos los expertos que participaron en la elaboración de esta guía se recogen en un informe publicado simultáneamente en el material adicional. Este informe también está disponible en la página *web* de la ESC (www.escardio.org/guidelines).

El material adicional incluye información sobre los antecedentes y una discusión detallada de los datos que han servido de base para la elaboración de la guía, y solo está disponible *online* y en inglés en la página *web* de *European Heart Journal.*

Palabras clave:
Guía de práctica clínica • Insuficiencia cardiaca • Péptidos natriuréticos • Fracción de eyección • Diagnóstico • Farmacoterapia • Antagonistas neurohormonales • Terapia de resincronización cardiaca • Asistencia circulatoria mecánica • Trasplante • Arritmias • Comorbilidades • Hospitalización • Atención multidisciplinaria • Insuficiencia cardiaca avanzada • Insuficiencia cardiaca aguda

https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.11.027
0300-8932/© 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de la Sociedad Española de Cardiología.

TABLA DE CONTENIDOS

RECOMENDACIONES

TABLAS

FIGURAS

Abreviaturas

^{99}mTc-PYP: pirofosfato de tecnecio
ACM: asistencia circulatoria mecánica
ACOD: anticoagulante oral de acción directa
ACS: apnea central del sueño
ADN: ácido desoxirribonucleico
AI: aurícula izquierda
AINE: antiinflamatorios no esteroideos
ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
AORE: área del orificio regurgitante efectivo
AOS: apnea obstructiva del sueño
AP: arteria pulmonar
ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II
ARM 20: ácido ribonucleico de unión al motivo 20
ARM: antagonistas del receptor de mineralcortidoides
ARN: ácido ribonucleico
ARNm: ácido ribonucleico mensajero
AV: auriculoventricular
AVK: antagonistas de la vitamina K
BCC: bloqueadores de los canales del calcio
BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico
BEM: biopsia endomiocárdica
BNP: péptido natriurético cerebral
BRI: bloqueo de rama izquierda
CABG: cirugía de revascularización coronaria
CMV: citomegalovirus
COVID-19: enfermedad coronavírica de 2019
CV: cardiovascular
CVP: contracción ventricular prematura
CHA_2DS_2-VAS_c: insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo (mujer)
DABV: dispositivo de asistencia biventricular
DAI: desfibrilador automático implantable
DAV: dispositivo de asistencia ventricular
DAVD: dispositivo de asistencia ventricular derecha
DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda
DM2: diabetes mellitus tipo 2
DTDVI: diámetro telediastólico del VI
E/e’ (cociente): velocidad temprana de llenado en Doppler transmitral/velocidad temprana de relajación en Doppler tisular
EC: enfermedad coronaria
ECA: enzima de conversión de la angiotensina
ECDA: ensayo controlado con distribución aleatoria
ECG: electrocardiograma
ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana
EHRA: *European Heart Rhythm Association*
EMA: Agencia Europea de Medicamentos
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC: enfermedad renal crónica
ESC: Sociedad Europea de Cardiología
FA: fibrilación auricular
FDA: *Food and Drug Administration*
FE: fracción de eyección
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FiO_2: fracción de oxígeno inspirada
H_2FPEF: sobrepeso (IMC > 30), hipertensión (al menos 2 fármacos antihipertensivos), fibrilación auricular (paroxística o persistente), hipertensión pulmonar (presión arterial pulmonar sistólica por ecocardiografía Doppler > 35 mmHg), edad avanzada (edad > 60 años), presión de llenado (E/e’ calculada por ecocardiografía Doppler > 9) (escala)
HbA_{1c}: glucohemoglobina
HBPM: heparina de bajo peso molecular
HFA-PEFF: algoritmo diagnóstico de la *Heart Failure Association* de la ESC —P: evaluación inicial (paso 1: evaluación pretest); E: proceso diagnóstico (paso 2: escala ecocardiográfica y péptidos natriuréticos); F1: evaluación avanzada (paso 3: pruebas funcionales en caso de dudas) y F2: evaluación etiológica (paso 4: etiología final)
HR: *hazard ratio*
HVI: hipertrofia ventricular izquierda
i.v.: intravenoso
IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
IC: insuficiencia cardiaca
ICA: insuficiencia cardiaca aguda
ICC: insuficiencia cardiaca crónica
IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada
IC-FElr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida
IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida
ICP: intervención coronaria percutánea
IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina
IM: infarto de miocardio
IMC: índice de masa corporal
INR: razón internacional normalizada
INRA: inhibidores de la neprilisina y el receptor de la angiotensina
ISRAA: inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona
LVP: latido ventricular prematuro
MAVD: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho
MCA: miocardiopatía arritmogénica
MCD: miocardiopatía dilatada
MCH: miocardiopatía hipertrófica
MR-proANP: región media del propéptido natriurético auricular
NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral
NYHA: *New York Heart Association*
OMSm: Organización Mundial de la Salud modificada
PA: presión arterial
PaO_2: presión parcial de oxígeno
PAS: presión arterial sistólica
pCO_2: presión parcial de dióxido de carbono
PCR: reacción en cadena de la polimerasa
PCWP: presión de enclavamiento capilar
PET: tomografía por emisión de positrones
PN: péptido natriurético

PTDVD: presión telediastólica del VD
PTDVI: presión telediastólica del VI
pVO_2: consumo máximo de oxígeno durante el ejercicio
QRS: ondas Q, R y S en el ECG
RM: resonancia magnética
RMC: resonancia magnética cardiaca
RQVA: reemplazo quirúrgico de válvula aórtica
RTG: realce tardío de gadolinio
SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2
Sat-T: saturación de transferrina
SCA: síndrome coronario agudo
SCC: síndrome coronario crónico
SCN5a: subunidad alfa del canal de sodio cardiaco 5
SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2
SPECT: tomografía por emisión monofotónica
SpO_2: saturación periférica de oxígeno
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona
STS-PROM: predicción del riesgo de mortalidad de la *Society of Thoracic Surgeons*
SVE: soporte vital extracorpóreo
TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica
TC: tomografía computarizada
TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada
TMO: tratamiento médico óptimo
TnT: troponina T
TRC: terapia de resincronización cardiaca
TRC-D: terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador
TRC-MP: terapia de resincronización cardiaca con marcapasos
TRPM4: receptor de potencial transitorio de subfamilia M, miembro 4
TRR: terapia de reemplazo renal
TSH: tirotropina
TTR: transtirretina
TTR-CA: amiloidosis cardiaca por transtirretina
UCC: unidad de cuidados coronarios
UCI: unidad de cuidados intensivos
UE: Unión Europea
VD: ventrículo derecho
VI: ventrículo izquierdo
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
VO_2: consumo de oxígeno

1. PREÁMBULO

Las guías de práctica clínica (GPC) tienen como objetivo reunir y evaluar toda la evidencia relevante disponible durante el proceso de elaboración sobre un tema particular para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente en particular, que sufre una enfermedad determinada, no solo teniendo en cuenta el resultado final, sino también sopesando los riesgos y los beneficios de un procedimiento diagnóstico o terapéutico concreto. Las GPC deben ayudar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario. No obstante, la decisión final sobre un paciente concreto la debe tomar el médico responsable de su salud, en consulta con el propio paciente y, si fuera necesario, con su representante legal.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), además de otras sociedades y organizaciones científicas, han publicado un gran número de GPC. Debido al impacto de las GPC, se han establecido criterios de calidad para su elaboración de modo que todas las decisiones se presenten de manera clara y transparente al usuario. Las recomendaciones de la ESC para la elaboración y publicación de GPC están disponibles en la sección de guías de la página *web* de la ESC (https://www.escardio.org/Guidelines). Las GPC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular y se actualizan con regularidad.

La ESC lleva a cabo el *EURObservational Research Programme* sobre registros internacionales de enfermedades e intervenciones cardiovasculares que son esenciales para evaluar los procesos diagnósticos y terapéuticos, el consumo de recursos y la adherencia a las recomendaciones de las guías. El objetivo de estos registros es comprender mejor la práctica clínica en Europa y en el mundo con base en los datos recogidos en la práctica clínica cotidiana.

En esta guía la ESC ha desarrollado e integrado un paquete de indicadores de calidad que sirven para evaluar el nivel de implementación y pueden emplear la ESC, los hospitales y los proveedores y profesionales de la salud, así como programas formativos, junto con los mensajes clave para medir y mejorar la calidad de la atención y los resultados clínicos.

Los miembros de este Grupo de Trabajo, entre los que se incluyen representantes de los grupos de subespecialidades, fueron seleccionados por la ESC en representación de los profesionales de la salud dedicados a los cuidados médicos de la patología tratada en el presente documento. Los expertos seleccionados llevaron a cabo una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de esta entidad concreta según las normas establecidas por el Comité de la ESC para la Elaboración de GPC. Se realizó una evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, además de la relación entre el riesgo y el beneficio. Se valoraron el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se indica en las tablas 1 y 2.

Los expertos responsables de la redacción y la revisión del documento han declarado por escrito cualquier relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas están archivadas y disponibles en la página *web* de la ESC (http://www.escardio.org/guidelines); además, se han recogido en un informe publicado al mismo tiempo que la guía con el objetivo de garantizar la transparencia del proceso y prevenir sesgos potenciales durante el desarrollo y revisión de la guía. Durante el periodo de redacción, las modificaciones en las relaciones que se pudiera considerar conflicto de intereses se notificaron a la ESC y se actualizaron. El informe del Grupo de Trabajo fue financiado en su totalidad por la ESC y se desarrolló sin ninguna participación de la industria.

El Comité de la ESC para la elaboración de GPC supervisó y coordinó la preparación de esta nueva edición. El Comité es responsable también del proceso de aprobación de las GPC. Expertos externos revisaron exhaustivamente el documento, tras lo cual fue aprobado por todos los miembros del Grupo de Trabajo. Por último, el documento final fue aprobado por el Comité de GPC de la ESC para su publicación en *European Heart Journal*. La guía se desarrolló tras la evaluación exhaustiva de los datos científicos, el conocimiento médico y la evidencia disponible en el momento de su elaboración.

La tarea de elaboración de GPC incluye no solo la integración de la investigación más reciente, sino también la creación de instrumentos formativos y programas de implementación de las

Tabla 1
Clases de recomendación

Clases de recomendaciones	Definición	Expresiones propuestas
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento	
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
Clase III	Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

Tabla 2
Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

recomendaciones. Para su implementación, se desarrollan ediciones de bolsillo, resúmenes en diapositivas, folletos con mensajes clave y versiones electrónicas para aplicaciones digitales (smartphones, etc.).

Estas versiones son resumidas y, por lo tanto, en caso de necesidad, debe consultarse la versión completa que se encuentra disponible gratuitamente en las páginas *web* de la ESC y *European Heart Journal*. Se recomienda a las sociedades nacionales que forman parte de la ESC suscribir, traducir e implementar las GPC de la ESC. Los programas de implementación son necesarios porque se ha demostrado que los resultados clínicos se ven favorablemente influidos por la aplicación de las recomendaciones clínicas.

Se recomienda a los profesionales de la salud que tengan en consideración la presente guía de la ESC en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario, así como en la determinación y la implementación de estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas; no obstante, la decisión final sobre el cuidado de un paciente concreto, en consulta con dicho paciente y, si fuera necesario, con su representante legal, debe tomarla el médico responsable de su cuidado. Además, es responsabilidad del

profesional de la salud comprobar la normativa aplicable a fármacos y dispositivos médicos antes de su prescripción.

2. INTRODUCCIÓN

El objetivo de esta guía de la ESC es ayudar a los profesionales de la salud a tratar a personas con insuficiencia cardiaca (IC) según la evidencia científica disponible. Actualmente existen numerosos ensayos clínicos que permiten seleccionar la mejor estrategia de tratamiento para mejorar la evolución de los pacientes con IC. Para muchos de estos pacientes hoy en día la IC es prevenible y tratable. Esta guía proporciona recomendaciones prácticas basadas en la evidencia.

Se ha cambiado el formato de la edición de la guía de 2016[1] para diferenciar cada fenotipo específico de la IC en términos de diagnóstico y tratamiento. Las recomendaciones sobre tratamiento, que se presentan en tablas, incluyen el efecto del tratamiento basado en la clase y el nivel de la evidencia. Para la IC con fracción de eyección reducida (IC-FEr), las recomendaciones se centran en los resultados de mortalidad y morbilidad. Cuando existen beneficios relativos a los síntomas, estos aparecen resaltados en el texto de la guía y en los anexos de la *web*. Estos anexos también recogen resúmenes de los estudios en que se apoyan las recomendaciones. En cuanto a las indicaciones sobre el diagnóstico, se proponen pruebas que se debe hacer a todos los pacientes con IC y pruebas para circunstancias específicas. Dado que las pruebas diagnósticas rara vez han sido objeto de estudio en ensayos clínicos con distribución aleatoria (ECDA), la mayor parte de la evidencia se considera de nivel C. Esto no implica que las pruebas diagnósticas no se hayan evaluado rigurosamente.

Esta guía se centra en el diagnóstico y el tratamiento de la IC, no en su prevención. El control de los factores de riesgo y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (especialmente la hipertensión sistémica, la diabetes mellitus, la enfermedad coronaria [EC], el infarto de miocardio, la fibrilación auricular [FA] y la disfunción ventricular izquierda asintomática) reducen el riesgo de IC. Estas cuestiones se tratan en numerosas guías de la ESC y en la sección 9.1 de este documento[2–7].

Esta guía es el resultado de la colaboración entre el Grupo de Trabajo (que incluye a 2 representantes de los pacientes), los revisores y el CGPC de la ESC y recoge la opinión consensuada y mayoritaria de los expertos consultados durante su elaboración.

2.1. ¿Qué hay nuevo en la edición de 2021?

Además de las recomendaciones enumeradas a continuación, la siguiente tabla recoge algunos conceptos nuevos respecto a la edición de 2016.

Conceptos nuevos

Sustitución del término «insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango medio» por «insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida» (IC-FElr)
Nuevo algoritmo simplificado de tratamiento para la IC-FEr
Nuevo algoritmo de tratamiento según los fenotipos
Modificación de la clasificación de la IC aguda (ICA)
Actualización de los tratamientos de las comorbilidades no cardiovasculares, como diabetes, hiperpotasemia, déficit de hierro y cáncer
Actualización de las miocardiopatías, el papel de las pruebas genéticas y nuevos tratamientos
Inclusión de los indicadores de calidad más importantes

Nuevas recomendaciones

Recomendaciones	Clase
Recomendaciones para el diagnóstico de la IC	
Se debe considerar el cateterismo de corazón derecho para los pacientes con IC causada probablemente por pericarditis constrictiva, miocardiopatía restrictiva, cardiopatía congénita y estados de gasto cardiaco elevado	IIa
Se puede considerar el cateterismo de corazón derecho para pacientes con IC-FEc seleccionados para confirmar el diagnóstico	IIb
Recomendaciones para el tratamiento de la IC crónica	
IC-FEr	
Se recomienda el tratamiento con dapagliflozina o empagliflozina para los pacientes con IC-FEr para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte	I
Se puede considerar la administración de vericiguat para pacientes en NYHA II-IV cuya IC ha empeorado a pesar del tratamiento con un IECA (o INRA), un bloqueador beta y un ARM, para reducir el riesgo de muerte CV y hospitalización por IC	IIb
IC-FElr	
Se puede considerar un IECA para pacientes con IC-FElr para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte	IIb
Se puede considerar un ARA-II para pacientes con IC-FElr para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte	IIb
Se puede considerar un bloqueador beta para pacientes con IC-FElr para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte	IIb
Se puede considerar un ARM para pacientes con IC-FElr para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte	IIb
Se puede considerar sacubitrilo-valsartán para pacientes con IC-FElr para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte	IIb
IC-FEc	
Se recomienda el cribado y el tratamiento de las etiologías y las comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares para los pacientes con IC-FEc (véase las correspondientes secciones de la guía)	I
Prevención y monitorización	
Se recomiendan estrategias de autocuidado para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte	I
Los programas de atención domiciliaria o en consulta mejoran los resultados y están recomendados para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte	I
Se debe considerar la inmunización contra la gripe y la enfermedad neumocócica para prevenir las hospitalizaciones por IC	IIa
Se debe considerar un programa de rehabilitación cardiaca basada en el ejercicio supervisado para pacientes con enfermedad más avanzada, fragilidad o comorbilidades	IIa
Se puede considerar la telemonitorización domiciliaria no invasiva para pacientes con IC para reducir el riesgo de hospitalizaciones recurrentes por IC o ECV y muerte CV	IIb
Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con IC avanzada	
Los pacientes valorados para ACM a largo plazo deben tener buena adherencia al tratamiento, una capacidad adecuada para el manejo del dispositivo y apoyo psicológico	I
Se recomienda el trasplante cardiaco para los pacientes con IC avanzada refractaria al tratamiento con fármacos o dispositivos que no tengan contraindicaciones absolutas	I
Se puede considerar el tratamiento continuo con inotrópicos y vasopresores para pacientes con gasto cardiaco bajo y evidencia de hipoperfusión de órganos vitales como tratamiento puente a la ACM o el trasplante cardiaco	IIb

(Continuación)

Nuevas recomendaciones

Recomendaciones para la atención de los pacientes tras la hospitalización por IC	
Se recomienda el examen minucioso de los pacientes hospitalizados por IC para descartar signos persistentes de congestión antes del alta y optimizar el tratamiento oral	I
Se recomienda administrar antes del alta tratamiento oral basado en la evidencia	I
Se recomienda una consulta de seguimiento 1 o 2 semanas después del alta para valorar signos de congestión, la tolerancia al tratamiento farmacológico e iniciar o aumentar el tratamiento basado en la evidencia	I
Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con IC y FA	
Se debe considerar el tratamiento anticoagulante oral a largo plazo para la prevención del ictus en pacientes con FA y puntuación CHA_2DS_2-VASc 1 los varones y 2 las mujeres	IIa
Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con IC y SCC	
Se debe considerar la CABG como estrategia de revascularización de primera elección para los pacientes candidatos a cirugía, especialmente para aquellos con diabetes o enfermedad multivaso	IIa
Para candidatos a DAVI que requieren revascularización coronaria, se debe evitar la CABG siempre que sea posible	IIa
Se puede considerar la revascularización coronaria para mejorar los resultados de los pacientes con IC-FEr, SCC y anatomía coronaria adecuada para revascularización, tras la evaluación del riesgo-beneficio individual, incluida la anatomía coronaria (estenosis proximal > 90% en vasos grandes, estenosis en tronco común o estenosis proximal en descendente anterior izquierda), comorbilidades, esperanza de vida y perspectivas del paciente	IIb
Se puede considerar la ICP como alternativa a la CABG según la evaluación del equipo cardiológico y teniendo en cuenta la anatomía coronaria, las comorbilidades y el riesgo quirúrgico	IIb
Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con IC y valvulopatías	
Se recomienda la intervención de válvula aórtica (TAVI o RQVA) para los pacientes con IC y estenosis aórtica avanzada de gradiente alto para reducir la mortalidad y mejorar los síntomas	I
Se recomienda que el equipo cardiológico decida la elección entre TAVI o RQVA teniendo en cuenta las preferencias del paciente y aspectos como la edad, el riesgo quirúrgico, aspectos clínicos, anatómicos y del procedimiento, además de valorar los riesgos y los beneficios de cada estrategia	I
Se debe considerar la reparación percutánea de la válvula mitral «borde con borde» para pacientes seleccionados con insuficiencia mitral secundaria que no sean candidatos a cirugía y no requieran revascularización coronaria, permanezcan sintomáticos a pesar del TMO y cumplan los criterios para la reducción de las hospitalizaciones por IC	IIa
Se puede considerar la reparación percutánea de la válvula mitral «borde con borde» para mejorar los síntomas de pacientes seleccionados con insuficiencia mitral secundaria que no sean candidatos a cirugía y no requieran revascularización coronaria, permanezcan muy sintomáticos a pesar del TMO y no cumplan los criterios para la reducción de las hospitalizaciones por IC	IIb
Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con IC y diabetes	
Se recomienda el tratamiento con inhibidores del SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina, sotagliflozina) para pacientes con DM2 y riesgo de complicaciones CV para reducir las hospitalizaciones por IC, las complicaciones CV mayores, la disfunción renal grave y la muerte CV	I
Se recomienda el tratamiento con inhibidores del SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina, sotagliflozina) para pacientes con DM2 e IC-FEr para reducir las hospitalizaciones por IC y la muerte CV	I

(Continuación)

Nuevas recomendaciones

La saxagliptina, un inhibidor de la DPP-4, no está recomendada para pacientes con IC	III
Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con IC y déficit de hierro	
Se recomienda el cribado periódico de la anemia y el déficit de hierro con recuento sanguíneo completo, concentración sérica de ferritina y Sat-T para todos los pacientes con IC	I
Se debe considerar la administración intravenosa de un suplemento de hierro con carboximaltosa férrica para pacientes con IC sintomática recientemente hospitalizados con FEVI ≤ 50% y déficit de hierro, definido como ferritina sérica < 100 ng/ml o ferritina sérica 100-299 ng/ml con Sat-T < 20%, para reducir el riesgo de hospitalización por IC	IIa
No se recomienda el tratamiento de la anemia con estimuladores de la eritropoyetina en la IC si no hay otras indicaciones para este tratamiento	III
Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con IC y cáncer	
Se recomienda que los pacientes con cáncer y riesgo aumentado de cardiotoxicidad, definida como antecedentes o factores de riesgo de ECV, cardiotoxicidad previa o exposición a fármacos cardiotóxicos, sean evaluados antes de iniciarse el tratamiento oncológico, preferiblemente por un cardiólogo con experiencia e interés en cardio-oncología	I
Se debe considerar el tratamiento con un IECA y un bloqueador beta (preferiblemente carvedilol) para los pacientes con cáncer y disfunción sistólica del VI, definida como una disminución ≥ 10% de la FEVI o a un valor < 50% durante la quimioterapia con antraciclina	IIa
Se debe considerar la evaluación basal del riesgo CV de todo paciente con cáncer que vaya a recibir algún tratamiento oncológico que pueda causar IC	IIa
Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con IC y amiloidosis	
Se recomienda el tafamidis para los pacientes con miocardiopatía por TTR hereditaria demostrada en pruebas genéticas y síntomas de clase I o II de la NYHA, para mejorar los síntomas y reducir las hospitalizaciones y la muerte CV	I
Se recomienda el tafamidis para los pacientes con miocardiopatía por TTR hereditaria *(wild type)* y síntomas de NYHA I-II, para mejorar los síntomas y reducir las hospitalizaciones y la muerte CV	I

ACM: asistencia circulatoria mecánica; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralcortidoides; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CHA2DS2-VASc: insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo (mujer); CV: cardiovascular; DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DPP-4: dipeptidil peptidasa 4; ECV: enfermedad cardiovascular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; hTTR: transtirretina hereditaria; IC: insuficiencia cardiaca; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-FElr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; INRA: inhibidores de la neprilisina y el receptor de la angiotensina; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; RQVA: reemplazo quirúrgico de válvula aórtica; Sat-T: saturación de transferrina; SCC: síndrome coronario crónico; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica; TMO: tratamiento médico óptimo; TTR-CA: amiloidosis cardiaca por transtirretina; VI: ventrículo izquierdo.

Cambios en las recomendaciones

2021	Clase	2016	Clase
Recomendaciones para el diagnóstico de la IC			
Se puede considerar la coronariografía invasiva para pacientes con IC-FEr, una probabilidad pretest intermedia o alta de EC e isquemia documentada en prueba de estrés no invasiva	IIb	Se debe considerar la coronariografía invasiva en pacientes con IC, una probabilidad pretest intermedia o alta de EC e isquemia documentada en prueba de estrés no invasiva (que se consideran posibles candidatos a revascularización coronaria), con el objetivo de establecer el diagnóstico de EC y su gravedad	IIa
Se debe considerar la angio-TC para pacientes con una probabilidad pretest baja o intermedia de EC o con resultados dudosos en pruebas de estrés no invasivas para descartar la presencia de estenosis coronaria	IIa	Se puede considerar la TC cardiaca para pacientes con IC y una probabilidad pretest baja o intermedia de EC o para aquellos con resultados dudosos en pruebas de estrés no invasivas para descartar la presencia de estenosis coronaria	IIb
Recomendaciones sobre tratamiento con dispositivos en la IC-FEr			
Se debe considerar un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y por cualquier causa de los pacientes con IC sintomática (NYHA II-III) de etiología no isquémica y FEVI ≤ 35%, a pesar al menos 3 meses de TMO siempre que se considere que la esperanza de vida del paciente sea sustancialmente superior a 1 año con un estado funcional bueno	IIa	*Prevención primaria* Se recomienda el uso de un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y muerte por todas las causas en pacientes con IC sintomática (NYHA II-III) y FEVI ≤ 35%, a pesar de recibir TMO ≥ 3 meses, siempre que se considere que la esperanza de vida del paciente sea sustancialmente superior a 1 año con un estado funcional bueno y tenga miocardiopatía dilatada	I
Se debe considerar la TRC para pacientes sintomáticos con IC en ritmo sinusal, un QRS de 130-149 ms y morfología de BRI con FEVI ≤ 35% a pesar de TMO para mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad	IIa	Se recomienda la TRC para pacientes sintomáticos con IC en ritmo sinusal, un QRS de 130-149 ms y morfología de BRI con FEVI ≤ 35% a pesar de TMO para mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad	I
Se debe valorar para TRC a los pacientes con FEVI ≤ 35% receptores de un marcapasos convencional o un DAI que después sufren un empeoramiento de la IC a pesar de TMO y reciben un alto porcentaje de estimulación del VD	IIa	Se debe valorar para TRC a los acientes con IC-FEr receptores de un marcapasos convencional o DAI que después sufren un empeoramiento de la IC a pesar de TMO y reciben un alto porcentaje de estimulación del VD. Esto no debe aplicarse a los pacientes con IC estable	IIb
Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con IC aguda			
Se debe considerar la combinación de un diurético del asa con una tiacida para pacientes con edema persistente que no responde a un aumento de las dosis del diurético del asa	IIa	Se puede considerar la combinación de un diurético del asa con una tiacida o espironolactona para pacientes con edema persistente o una respuesta sintomática insuficiente	IIb
Para los pacientes con ICA y PAS > 110 mmHg, se puede considerar la administración intravenosa de vasodilatadores como tratamiento inicial para mejorar los síntomas y reducir la congestión	IIb	Para pacientes con ICA hipertensiva, se puede considerar la administración intravenosa de vasodilatadores como tratamiento inicial para mejorar los síntomas y reducir la congestión	IIa
No se recomienda la prescripción sistemática de opiáceos, excepto para pacientes seleccionados con dolor intenso o intratable o ansiedad	III	Se puede considerar el uso prudencial de opiáceos para aliviar la disnea y la ansiedad en pacientes con disnea grave, aunque pueden producirse náuseas e hipopnea	IIb
Se debe considerar la ACM a corto plazo para pacientes en *shock* cardiogénico como tratamiento «puente hasta la recuperación», «puente hasta la decisión» o «puente a tratamiento». Otras indicaciones incluyen el tratamiento de la causa del *shock* cardiogénico, ACM a largo plazo o trasplante	IIa	Se puede considerar la ACM a corto plazo para pacientes en *shock* cardiogénico refractario, dependiendo de la edad, las comorbilidades y la función neurológica	IIb
Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con IC y FA			
Los anticoagulantes orales de acción directa son preferibles a los AVK para pacientes con IC, excepto para aquellos con estenosis mitral moderada o grave o prótesis valvular mecánica	I	Para pacientes con IC y FA no valvular candidatos a anticoagulación según la puntuación CHA_2DS_2-VASc, se debe considerar el tratamiento con NACO, en lugar de warfarina, pues se asocian con reducciones en los riesgos de ictus, hemorragia intracraneal y mortalidad que superan el aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal	IIa
Se debe considerar los bloqueadores beta a corto y largo plazo para el control de la frecuencia cardiaca de los pacientes con IC y FA	IIa	Para los pacientes en NYHA I-III, un bloqueador beta, normalmente por vía oral, es seguro y, por lo tanto, se recomienda como tratamiento de primera línea para controlar la frecuencia cardiaca siempre que el paciente esté euvolémico	I
En caso de una asociación clara entre la FA paroxística o persistente y unos síntomas de empeoramiento de la IC que persisten a pesar del tratamiento farmacológico, se debe considerar la ablación con catéter para prevenir o tratar la FA	IIa	Se puede considerar la ablación por catéter del NAV para controlar la frecuencia cardiaca y aliviar los síntomas de los pacientes que no responden o no toleran el tratamiento farmacológico intensivo para el control del ritmo y la frecuencia, aceptando que estos pacientes dependerán del marcapasos	IIb

(Continuación)
Cambios en las recomendaciones

Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con IC y SCC			
Se debe considerar la revascularización coronaria para aliviar los síntomas de angina (o equivalentes a la angina) que persisten pese al TMO, incluidos fármacos antianginosos, para los pacientes con IC-FEr, SCC y anatomía coronaria adecuada para revascularización	IIa	Se recomienda la revascularización miocárdica cuando persista la angina a pesar del tratamiento con fármacos antiaginosos	I
Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con IC y diabetes			
Se recomienda el tratamiento con inhibidores del SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina, sotagliflozina) para pacientes con DM2 y riesgo de complicaciones CV para reducir las hospitalizaciones por IC, las complicaciones CV mayores, la disfunción renal grave y la muerte CV	I	Se debe considerar el tratamiento con empagliflozina para pacientes con DM2 para prevenir o retrasar la aparición de IC y prolongar la vida	IIa

ACM: asistencia circulatoria mecánica; AVK: antagonistas de la vitamina K; BRI: bloqueo de rama izquierda; CHA2DS2-VASc: insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo (mujer); CV: cardiovascular; DAI: desfibrilador automático implantable; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EC: enfermedad coronaria; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; NAV: nódulo auriculoventricular; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; PAS: presión arterial sistólica; QRS: ondas Q, R y S del ECG; SCC: síndrome coronario crónico; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; TC: tomografía computarizada; TMO: tratamiento médico óptimo; TRC: terapia de resincronización cardiaca; VD: ventrículo derecho.

3. DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO

3.1. Definición de la insuficiencia cardiaca

La IC no es un diagnóstico patológico único, sino que se trata de un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (disnea, inflamación de tobillos y fatiga) que puede acompañarse de signos como presión yugular elevada, crepitantes pulmonares y edema periférico, causados por una anomalía cardiaca estructural o funcional que producen una elevación de las presiones intracardiacas o un gasto cardiaco inadecuado en reposo o durante el ejercicio.

La identificación de la etiología de la disfunción cardiaca subyacente es fundamental para el diagnóstico de la IC, ya que la afección específica puede determinar el tratamiento. Normalmente, la IC está causada por una disfunción miocárdica, ya sea sistólica, diastólica o ambas. No obstante, las anomalías de válvulas, pericardio, endocardio, ritmo cardiaco y conducción también pueden causar o contribuir a la IC.

3.2. Terminología

3.2.1. Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada, ligeramente reducida y reducida

Tradicionalmente, la IC se ha dividido en distintos fenotipos basados en la medición de la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (FEVI) (tabla 3). Los fundamentos de esta clasificación se basan en los primeros ensayos clínicos sobre el tratamiento de la IC que demostraron resultados significativamente mejores en los pacientes con FEVI ≤ 40%. Sin embargo, la IC abarca todo el espectro de FEVI (una variable de distribución normal), que medida mediante ecocardiografía es objeto de una gran variabilidad. Se propone la siguiente clasificación de la IC (tabla 3):

- La FEVI reducida se define como ≤ 40%, es decir, los pacientes tienen una reducción significativa de la función sistólica del VI, y se designa como IC-FEr.
- Los pacientes con FEVI del 41-49% tienen la función sistólica del VI ligeramente reducida (designada como IC-FElr). Los análisis retrospectivos de ECDA sobre la IC-FEr o la IC con FE conservada (IC-FEc) que incluyeron a pacientes con FEVI del 40-50% indican que estos pacientes podrían beneficiarse de tratamientos similares a los de los pacientes con FEVI ≤ 40%[8–13]. Esto justifica el cambio de denominación de «insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango medio» a «insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida» (IC-FElr)[14].

El diagnóstico de la IC-FEr, la IC-FElr y la IC-FEc se aborda con más detalle en las respectivas secciones (secciones 5, 7 y 8). Estas definiciones son compatibles con el informe sobre la Definición Universal de la Insuficiencia Cardiaca publicado recientemente[15].

Tabla 3
Definiciones de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, ligeramente reducida y conservada

Tipo de IC		IC-FEr	IC-FElr	IC-FEc
Criterios	1	Síntomas ± signos[a]	Síntomas ± signos[a]	Síntomas ± signos[a]
	2	FEVI ≤ 40%	FEVI 41-49%[a]	FEVI ≥ 50%
	3	–	–	Evidencia objetiva de anomalías cardiacas estructurales o funcionales compatibles con disfunción diastólica o altas presiones de llenado del VI, incluidas las concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos[c]

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-FElr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; VI: ventrículo izquierdo.
[a]Los signos pueden estar ausentes en las fases tempranas de la IC (especialmente en la IC-FEc) y en pacientes que reciben tratamiento óptimo.
[b]Para el diagnóstico de la IC-FElr, la evidencia de otra cardiopatía estructural (p. ej., aumento del tamaño de la aurícula izquierda, hipertrofia del VI o reducción del llenado del VI medido por ecocardiografía) hace que el diagnóstico sea más probable.
[c]Para el diagnóstico de la IC-FEc, cuanto mayor sea el número de anomalías, mayor es la probabilidad de IC-FEc.

Los pacientes con enfermedad no cardiaca, como anemia o enfermedad pulmonar, renal, tiroidea o hepática, pueden presentar síntomas y signos muy similares a los de la IC, pero sin un diagnóstico de disfunción cardiaca no cumplen los criterios de la IC. No obstante, estas enfermedades pueden coexistir con la IC y exacerbar el síndrome de IC.

3.2.2. Disfunción del ventrículo derecho

La IC también puede estar causada por disfunción del ventrículo derecho (VD). La mecánica y la función del VD aparecen alteradas en presencia de sobrecarga de presión o de volumen[16]. Aunque la etiología principal de la insuficiencia crónica del VD es la hipertensión pulmonar inducida por la disfunción del VI, existen también otras causas, como el infarto de miocardio, la miocardiopatía arritmogénica del VD o las valvulopatías[17]. El diagnóstico se establece evaluando la función global del VD, generalmente con ecocardiografía, según una de las siguientes mediciones: el cambio fraccional del área, el desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) y la velocidad sistólica del anillo tricuspídeo derivada de Doppler tisular (S'). El diagnóstico y el tratamiento de la disfunción del VD se tratan en detalle en un reciente documento de posición de la *Heart Failure Association* (HFA)[18].

3.2.3. Otra terminología usada frecuentemente en la insuficiencia cardiaca

La IC normalmente tiene 2 presentaciones: crónica (ICC) y aguda (ICA). La ICC describe a los pacientes que tienen un diagnóstico de IC establecido o un desarrollo gradual de los síntomas. Cuando se produce un deterioro de la IC, ya sea repentina o lentamente, el episodio se puede describir como IC «descompensada», que puede requerir la hospitalización del paciente o tratamiento diurético intravenoso en consulta ambulatoria. Además, la IC puede ser de presentación más aguda. Ambas entidades se tratan en la sección 11 dedicada a la ICA.

Algunos individuos pueden tener IC por un problema que se resuelve por completo (p. ej., miocardiopatía inducida por alcohol, miocarditis viral, síndrome de *tako-tsubo*, miocardiopatía periparto o taquimiocardiopatía). Otros pacientes con disfunción sistólica del VI pueden recuperar sustancial o completamente la función sistólica tras recibir tratamiento farmacológico y con dispositivos.

3.2.4. Terminología relacionada con la gravedad de los síntomas de la insuficiencia cardiaca

La terminología más simple empleada para describir el grado de IC es la clasificación funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) (tabla 4). Esta clasificación, sin embargo, se basa únicamente en los síntomas, cuando existen otros indicadores pronósticos de la IC más sensibles[19]. De hecho, los pacientes con síntomas leves pueden tener un riesgo alto de hospitalización y muerte[20]. La predicción de los resultados tiene una importancia especial en la IC avanzada para guiar la selección de la terapia con dispositivos y el trasplante. Estos aspectos se abordan con más detalle en la sección 10 dedicada a la IC avanzada.

Tabla 4
Clasificación funcional de la *New York Heart Association* basada en la gravedad de los síntomas y la actividad física

Clase I	Sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa problemas indebidos de disnea, fatiga o palpitaciones
Clase II	Leve limitación de la actividad física. Se siente cómodo en reposo, pero una actividad física ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones
Clase III	Marcada limitación de la actividad física. Ausencia de malestar en reposo, pero cualquier actividad física produce disnea, fatiga o palpitaciones
Clase IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin malestar. Puede haber síntomas en reposo. Si se lleva a cabo cualquier actividad física, aumenta la sensación de malestar

3.3. Epidemiología e historia natural de la insuficiencia cardiaca

3.3.1. Incidencia y prevalencia

Si bien en países desarrollados la incidencia de la IC ajustada por edad podría estar disminuyendo, lo cual reflejaría un mejor abordaje de las enfermedades cardiovasculares, la incidencia total está en aumento debido al envejecimiento de la población[21–24]. Actualmente, la incidencia de la IC en Europa es de aproximadamente 3/1.000 personas-años (todos los grupos de edad) o 5/1.000 personas-años en adultos[25,26]. La prevalencia de la IC es del 1-2% de los adultos[21,27–31]. Dado que los estudios clínicos suelen incluir únicamente casos de IC reconocida o diagnosticada, la prevalencia real podría ser más alta[32]. La prevalencia aumenta con la edad: desde alrededor del 1% en menores de 55 años a más del 10% de los mayores de 70[33–36].

Según los resultados de estudios sobre pacientes hospitalizados con IC, se cree que alrededor del 50% de los pacientes tienen IC-FEr y el otro 50%, IC-FEc e IC-FElr[32,35,37,38]. El *Long-Term Registry* de la ESC realizado en el contexto ambulatorio indica que el 60% de los pacientes tienen IC-FEr, el 24% tienen IC-FElr y el 16% IC-FEc[39] y que más del 50% de los pacientes con IC son mujeres[21,40,41].

3.3.2. Etiología de la insuficiencia cardiaca

Las causas más frecuentes de la IC, además de las pruebas diagnósticas más relevantes, se recogen en la tabla 5. La etiología de la IC varía según la zona geográfica. En países occidentales y desarrollados, la EC y la hipertensión son los factores predominantes[27].

Con respecto a la etiología isquémica, la IC-FElr se asemeja a la IC-FEr, con una mayor frecuencia de EC subyacente que en los pacientes con IC-FEc[38,42,43].

3.3.3. Historia natural y pronóstico

El pronóstico de los pacientes con IC ha mejorado considerablemente desde la publicación, hace algunas décadas, de los primeros estudios sobre el tratamiento. No obstante, el pronóstico de estos pacientes sigue siendo malo y su calidad de vida está muy disminuida. La mejora del pronóstico se limita únicamente a los pacientes con IC-FEr.

Las tasas de mortalidad son más altas en estudios observaciones que en ensayos clínicos[44]. En la cohorte del Condado de Olmsted (Minnesota, Estados Unidos), las tasas de mortalidad 1 y 5 años tras el diagnóstico de todos los tipos de pacientes con IC entre 2000 y 2010 fueron del 20 y el 53%, respectivamente[45]. Un estudio en el que se combinaron las cohortes del *Framingham Heart Study* (FHS) y el *Cardiovascular Health Study* (CHS) mostró una tasa de mortalidad del 67% a los 5 años del diagnóstico[46]. A pesar de recibir menos tratamientos basados en la evidencia, las mujeres tienen una supervivencia mejor que los varones[47].

El pronóstico global es mejor en la IC-FElr que en la IC-FEr[39]. El cambio de la FE a lo largo del tiempo es frecuente y los pacientes

que progresan de IC-FElr a IC-FEr tienen peor pronóstico que los que permanecen estables o cambian a una categoría superior de FE[48–52].

Por lo general, la IC-FEc confiere una mejor supervivencia que la IC-FEr, pero la mayoría de los estudios muestran que esta diferencia es insignificante[45,46]. Sin embargo, el metanálisis MAGGIC concluyó que el riesgo de mortalidad ajustado de los pacientes con IC-FEc fue significativamente menor que el de los pacientes con IC-FEr[53].

Numerosos estudios de varios países muestran que entre 1980 y 2000 la supervivencia de los pacientes con IC mejoró sustancialmente[41,54–57]. Esta tendencia positiva podría haberse estabilizado desde entonces[45].

Tras el diagnóstico inicial, los pacientes con IC son hospitalizados, como media, 1 vez al año[54]. Entre 2000 y 2010, la tasa media de hospitalización en la cohorte del condado de Olmsted fue de 1,3 personas-años. Curiosamente, la mayoría de las hospitalizaciones (63%) fueron por causas no cardiovasculares[45]. Estudios de varios países europeos y Estados Unidos mostraron que las tasas de hospitalización por IC llegaron a su máximo en la década de los noventa y luego disminuyeron[54,55,58–60]. Sin embargo, en un estudio reciente sobre IC de nueva aparición, llevado a cabo en Reino Unido entre 1998 y 2017, las tasas de primeras hospitalizaciones, tanto por cualquier causa como por IC, ajustadas por edad aumentaron un 28% y los ingresos por enfermedades no cardiovasculares, un 42%[61]. Estos aumentos fueron mayores en las mujeres, quizá porque, comparadas con los varones, tienen mayores tasas de comorbilidades. El riesgo de hospitalización por IC es 1,5 veces más alto para los pacientes con diabetes que para los controles. La FA, un índice de masa corporal (IMC) elevado y las altas concentraciones de glucohemoglobina (HbA_{1c}), además de una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) baja, son potentes predictores de hospitalización por IC[29].

Debido al crecimiento y el envejecimiento de la población y al aumento de la prevalencia de comorbilidades, se estima que el número absoluto de hospitalizaciones por IC aumentará considerablemente en el futuro, quizá hasta un 50% en los próximos 25 años[24,62].

4. INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA

4.1. Pasos clave para el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca crónica

El diagnóstico de la ICC requiere la presencia de síntomas y signos de IC y evidencia objetiva de disfunción cardiaca (figura 1). Entre los síntomas típicos están la disnea, la fatiga y la inflamación de tobillos (tabla 6). Los síntomas y signos por sí solos son insuficientes para establecer el diagnóstico de IC[63–66].

El diagnóstico de ICC es más probable en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, hipertensión arterial, EC, DM, consumo excesivo de alcohol, enfermedad renal crónica (ERC) o quimioterapia cardiotóxica y pacientes con historia familiar de miocardiopatía o muerte súbita.

Las siguientes pruebas diagnósticas están recomendadas para la evaluación de pacientes con sospecha de ICC:

- Electrocardiograma (ECG). Un ECG normal hace poco probable el diagnóstico de IC[63]. El ECG puede revelar anomalías como FA, ondas Q, hipertrofia del VI y complejo QRS prolongado (tabla 7), que aumentan la probabilidad del diagnóstico de IC y pueden guiar el tratamiento.
- Está recomendada la determinación de péptidos natriuréticos (PN) siempre que sea posible. Concentraciones plasmáticas de péptido natriurético cerebral (BNP) < 35 pg/ml, de fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) < 125 pg/ml o de la región media del propéptido natriurético auricular (MR-proANP) < 40 pmol/l[68] hacen poco probable el diagnóstico de IC. Estos biomarcadores se tratan más detalladamente en la sección 4.2[69,70].
- Se recomienda hacer pruebas básicas, como la determinación de urea y electrolitos, creatinina, recuento sanguíneo completo, pruebas de la función hepática y tiroidea, para diferenciar la IC de otras entidades, obtener información pronóstica y guiar el posible tratamiento.
- Se recomienda la ecocardiografía como prueba clave para la evaluación de la función cardiaca. Además de determinar la FEVI, la ecocardiografía ofrece información sobre otros parámetros, como la dimensión de las cámaras, HVI excéntrica o concéntrica, anomalías en la movilidad regional de la pared (que podrían indicar EC subyacente, síndrome de *tako-tsubo* o miocarditis), función del VD, hipertensión pulmonar, función valvular y marcadores de la función diastólica[16,71].
- La radiografía de tórax está recomendada para investigar otras posibles causas de la disnea (p. ej., enfermedad pulmonar). También puede proporcionar evidencia en que apoyar el diagnóstico de IC (p. ej. congestión pulmonar o cardiomegalia).

Pruebas diagnósticas recomendadas para todo paciente con sospecha de insuficiencia cardiaca crónica

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]
BNP/NT-proBNP[c]	I	B
ECG de 12 derivaciones	I	C
Ecocardiografía transtorácica	I	C
Radiografía torácica	I	C
Análisis sanguíneos habituales para comorbilidades, incluidos el recuento sanguíneo completo, urea y electrolitos, función tiroidea, glucosa en ayunas y HbA_{1c}, lípidos, hierro (Sat-T y ferritina)	I	C

BNP: péptido natriurético cerebral; ECG: electrocardiograma; HbA1c: glucohemoglobina; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral; Sat-T: saturación de transferrina.
[a]Clase de recomendación.
[b]Nivel de evidencia.
[c]Referencias bibliográficas en la sección 4.2.

4.2. Péptidos natriuréticos

Para descartar el diagnóstico, se recomienda determinar las concentraciones plasmáticas de PN como prueba diagnóstica inicial para los pacientes con síntomas indicativos de IC. Las concentraciones de PN elevadas respaldan el diagnóstico de IC y son útiles para el pronóstico[72] y guiar la indicación de pruebas cardiacas posteriores[73]. Hay que señalar que las concentraciones de PN altas pueden tener diversas causas, tanto cardiovasculares como no cardiovasculares, que reducen su precisión diagnóstica (tabla 7), entre ellas la FA, la edad avanzada y la enfermedad renal aguda o crónica[74]. Por otra parte, las concentraciones de PN pueden estar desproporcionadamente bajas en pacientes obesos[75].

4.2.1. Uso en el contexto no agudo

El valor diagnóstico de los PN, además de los signos, síntomas y otras pruebas diagnósticas como el ECG, se investigó en varios estudios en atención primaria[68,76–80]. El objetivo de estos estudios era descartar o establecer un diagnóstico de IC. El Grupo de Trabajo

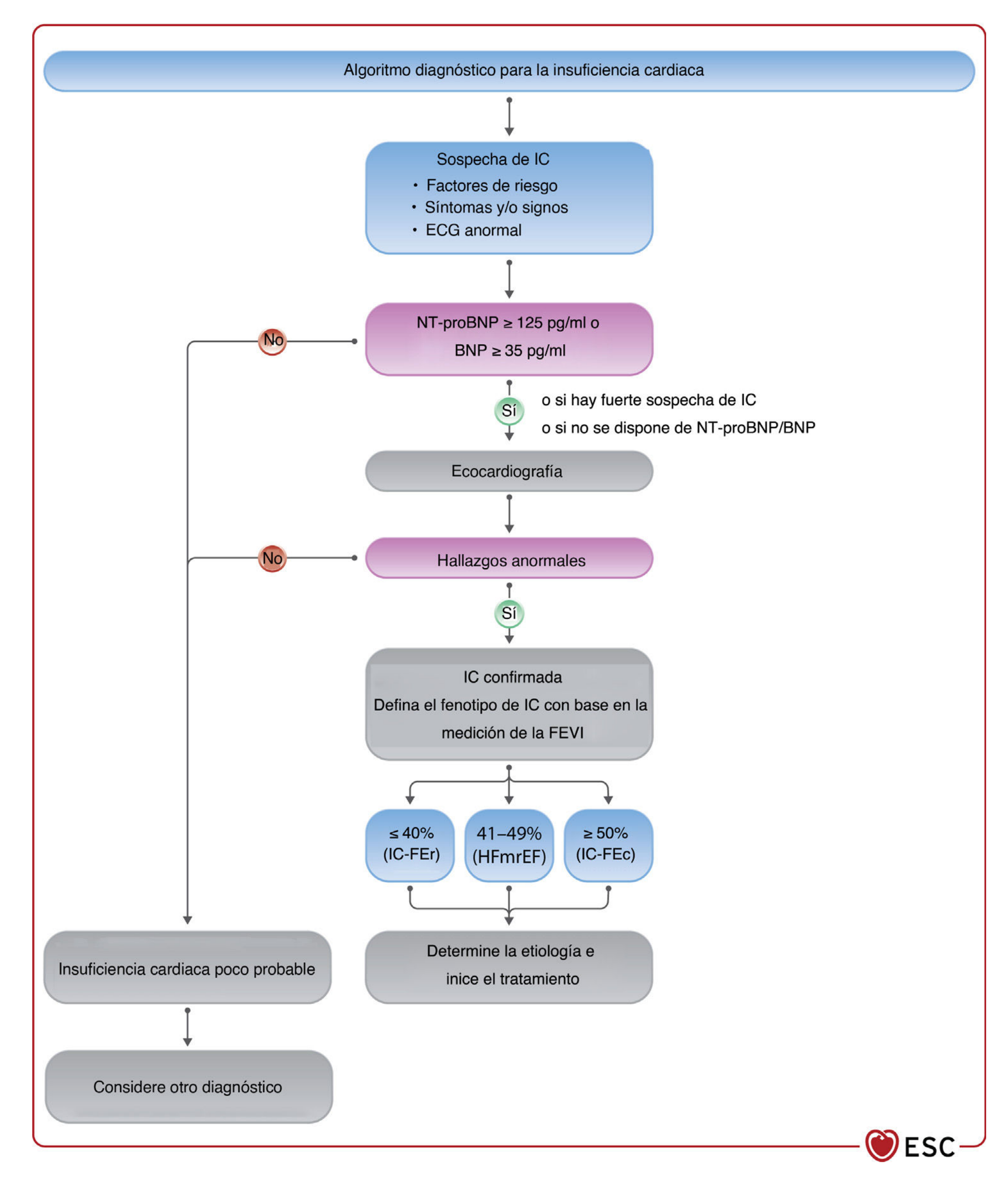


Figura 1. Algoritmo diagnóstico para la insuficiencia cardiaca. BNP: péptido natriurético cerebral; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-FElr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral. Los hallazgos ecocardiográficos anormales se describen con más detalle en las correspondientes secciones sobre IC-FEr (sección 5), IC-FEm (sección 7) e IC-FEc (sección 8).

revisó estudios con una calidad adecuada que incluyeron en sus algoritmos diagnósticos puntos de corte de PN por debajo de los cuales la probabilidad de IC es extremadamente baja. En el contexto no agudo, los límites superiores de lo normal son BNP 35 pg/ml y NT-proBNP 125 pg/ml. En estos estudios, los valores predictivos negativos de las concentraciones de PN por debajo de estos umbrales están en el intervalo 0,94-0,98[76–78]. En cuanto al MR-proANP, se dispone de menos datos en la ICC que para la ICA. Una concentración < 40 pmol/l puede servir para descartar la IC[68].

4.3. Pruebas para determinar la etiología subyacente a la insuficiencia cardiaca crónica

Las pruebas diagnósticas recomendadas para determinar la etiología subyacente de la insuficiencia cardiaca crónica se resumen en la tabla 5.

Con una ecocardiografía de estrés o de esfuerzo se puede evaluar la isquemia inducible en pacientes aptos para revascularización coronaria[81]. En pacientes con IC-FEc, valvulopatía o disnea sin causa conocida, la ecocardiografía de estrés puede ayudar a aclarar el diagnóstico[82].

La resonancia magnética cardiaca (RMC) con realce tardío de gadolinio (RTG), con mapeo de T_1 y volumen extracelular, permite identificar la fibrosis miocárdica y el tejido cicatricial, que son típicamente subencodárdicos en los pacientes con cardiopatía isquémica, al contrario que el tejido cicatricial en la región media de la pared, típico de la miocardiopatía dilatada. Además, la RMC permite caracterizar el tejido miocárdico de la miocarditis, la amiloidosis, la enfermedad de Chagas, la miocardiopatía de Fabry, la miocardiopatía por VI no compactado, la hemocromatosis y la miocardiopatía arritmogénica[83,84].

Para descartar el diagnóstico de EC, se puede considerar la angio-TC para pacientes con una probabilidad pretest intermedia o baja de EC o con resultados no concluyentes en pruebas de estrés no invasivas[5].

La TC por emisión monofotónica (SPECT) puede ser útil para la evaluación de la isquemia y la viabilidad miocárdica y la

Tabla 5
Causas de la insuficiencia cardiaca, formas comunes de presentación y pruebas específicas

Causas	Ejemplo de presentaciones	Pruebas específicas
EC	Infarto de miocardio Angina o «equivalente a la angina» Arritmias	Coronariografía invasiva Angio-TC Prueba de imagen de estrés (ecocardiografía, gammagrafía, RMC)
Hipertensión	Insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada Hipertensión maligna/edema pulmonar agudo	Medición ambulatoria de la presión arterial durante 24 h Metanefrinas plasmáticas, prueba de imagen de arteria renal Renina y aldosterona
Valvulopatías	Valvulopatía primaria (p. ej., estenosis aórtica) Valvulopatía secundaria (p. ej., insuficiencia funcional) Valvulopatía congénita	Ecocardiografía transesofágica o de estrés
Arritmias	Taquiarritmias auriculares Arritmias ventriculares	Registro de ECG ambulatorio Estudio electrofisiológico, si está indicado
Miocardiopatías	Todas Dilatada Hipertrófica Restrictiva MAVD Periparto Síndrome de *tako-tsubo* Toxinas: alcohol, cocaína, hierro, cobre	RMC, pruebas genéticas Cateterismo de corazón derecho e izquierdo RMC, angiografía Oligoelementos, toxicología, pruebas de la función hepática, GGT
Cardiopatías congénitas	Transposición de los grandes vasos corregida de forma congénita o quirúrgica Cortocircuitos arteriovenosos Tetralogía de Fallot reparada Anomalía de Ebstein	RMC
Infección	Miocarditis viral Enfermedad de Chagas VIH Enfermedad de Lyme	RMC, BEM Serología
Inducida por fármacos	Antraciclinas Trastuzumab Inhibidores del FCEV Inhibidores de los puntos de control inmunitarios Inhibidores de la proteasoma Inhibidores de las proteínas RAF y MEK	
Infiltrativa	Amiloidosis Sarcoidosis Neoplasia	Electroforesis sérica y cadenas ligeras libres séricas, proteína de Bence Jones, gammagrafía ósea, RMC, PET-TC, BEM ECA sérica, RMC, PET-FDG, TC torácica, BEM RMC, BEM
Enfermedades de depósito	Hemocromatosis Enfermedad de Fabry Enfermedad de depósito de glucógeno	Determinación de hierro, pruebas genéticas, RMC (imagen de T_2*), BEM alfagalactosidasa A, pruebas genéticas, RMC (mapeo de T_1)
Enfermedad endomiocárdica	Radioterapia Fibrosis endomiocárdica/eosinofilia Síndrome carcinoide	RMC BEM Determinación de 5-HIAA en orina de 24 h
Enfermedad pericárdica	Calcificación Infiltrativa	TC torácica, RMC, cateterismo de hemicardio derecho e izquierdo
Alteraciones metabólicas	Endocrinas Nutricionales (déficit de tiamina, vitamina B_1, selenio) Enfermedades autoinmunitarias	Pruebas de la función tiroidea, metanefrinas plasmáticas, renina y aldosterona, cortisol Nutrientes específicos en plasma AAN, ANCA, revisión reumatológica
Enfermedad neuromuscular	Ataxia de Friedreich Distrofia muscular	Pruebas de conducción nerviosa, electromiograma, pruebas genéticas Creatincinasa, electromiograma, pruebas genéticas

5-HIAA: ácido 5-hidroxindolacético; N: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; BEM: biopsia endomiocárdica; CK: creatincinasa; EC: enfermedad coronaria; ECA: enzima de conversión de la angiotensina; ECG: electrocardiograma; FCEV: factor de crecimiento endotelial vascular; FDG: fluorodesoxiglucosa; GGT: gamma glutamil transferasa; MAVD: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MEK: proteincinasa activada por mitógenos; PA: presión arterial; PET: tomografía por emisión de positrones; RMC: resonancia magnética cardiaca; TC: tomografía computarizada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 6
Síntomas y signos típicos de la insuficiencia cardiaca

Síntomas	Signos
Típicos	*Más específicos*
Disnea Ortopnea Disnea paroxística nocturna Tolerancia disminuida al ejercicio Fatiga, cansancio, más tiempo para recuperarse del ejercicio Inflamación de tobillos	Presión venosa yugular elevada Reflujo hepatoyugular Tercer sonido cardiaco (ritmo galopante) Impulso apical desplazado lateralmente
Menos típicos	*Menos específicos*
Tos nocturna Sibilancias Sensación de hinchazón Pérdida de apetito Confusión (especialmente en ancianos) Depresión Palpitaciones Mareo Síncope Bendopnea[a]	Aumento de peso (> 2 kg/semana) Pérdida de peso (IC avanzada) Pérdida de tejido (caquexia) Soplo cardiaco Edema periférico (tobillos, sacro, escroto) Crepitantes pulmonares Derrame pleural Taquicardia Pulso irregular Taquipnea Respiración de Cheyne-Stokes Hepatomegalia Ascitis Extremidades frías Oliguria Presión de pulso estrecha

IC: insuficiencia cardiaca.
[a]Este síntoma de IC avanzada corresponde a la falta de aire cuando el cuerpo se inclina hacia adelante[67].

Tabla 7
Causas de las concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos[86–88]

Cardiacas	Insuficiencia cardiaca Síndromes coronarios agudos Embolia pulmonar Miocarditis Hipertrofia ventricular izquierda Miocardiopatía hipertrófica o restrictiva Valvulopatías Enfermedad cardiaca congénita Taquiarritmias auriculares y ventriculares Contusión cardiaca Cardioversión, shock por DAI Procedimientos quirúrgicos que implican al corazón Hipertensión pulmonar
No cardiacas	Edad avanzada Ictus isquémico Hemorragia subaracnoidea Disfunción renal Disfunción hepática (fundamentalmente cirrosis hepática con ascitis) Síndrome paraneoplásico Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Infecciones graves (incluidas neumonía y sepsis) Quemaduras graves Anemia Alteraciones metabólicas y hormonales graves (p. ej., tirotoxicosis, cetoacidosis diabética)

DAI: desfibrilador automático implantable.

inflamación e infiltración miocárdica. La gammagrafía con bisfosfonatos marcados con tecnecio ha mostrado grandes sensibilidad y especificidad para la detección de la amiloidosis cardiaca por transtirretina[85].

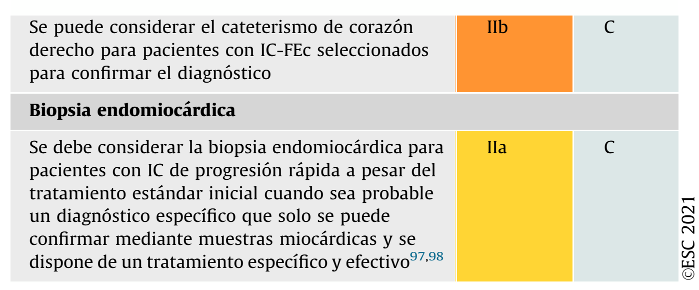
Para establecer el diagnóstico de EC y su gravedad, está recomendada la coronariografía para pacientes con IC que tienen angina o «síntomas equivalentes a la angina» a pesar del tratamiento farmacológico. La coronariografía también se puede

Recomendaciones sobre pruebas diagnósticas especiales para detectar causas reversibles o tratables de la insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica seleccionados

Recomendaciones	Clase[a]	Clase[b]
RMC		
La RMC está recomendada para la evaluación de la estructura y la función miocárdica de pacientes con una ventana acústica inadecuada	I	C
La RMC está recomendada para la caracterización del tejido miocárdico en caso de sospecha de enfermedad infiltrativa, miocardiopatía de Fabry, enfermedad inflamatoria (miocarditis), miocardiopatía por VI no compactado, amiloidosis, sarcoidosis, sobrecarga de hierro o hemocromatosis	I	C
Para pacientes con miocardiopatía dilatada, se debe considerar la RMC con RTG para diferenciar el daño miocárdico isquémico del no isquémico	IIa	C
Coronariografía invasiva (para pacientes aptos para una posible revascularización coronaria)		
La coronariografía invasiva está recomendada para la angina refractaria al tratamiento farmacológico o arritmias ventriculares sintomáticas[5]	I	B
Se debe considerar la coronariografía invasiva para los pacientes con IC-FEr, isquemia en pruebas de estrés no invasivas y probabilidad pretest intermedia-alta de EC[89]	IIb	B
Pruebas no invasivas		
Se puede considerar la TC cardiaca para los pacientes con una probabilidad pretest baja-intermedia de EC o con resultados ambiguos en pruebas de estrés no invasivas para descartar estenosis coronaria	IIa	C
Se puede considerar pruebas de estrés no invasivas (RMC, ecocardiografía de estrés, SPECT, PET) para la evaluación de la isquemia y la viabilidad miocárdicas de los pacientes con EC considerados aptos para revascularización coronaria[90–93]	IIb	B
Se puede considerar la prueba de esfuerzo para detectar isquemia miocárdica reversible e investigar la causa de la disnea[94–96]	IIb	C
Prueba de esfuerzo cardiopulmonar		
La prueba de esfuerzo cardiopulmonar está recomendada como parte de la evaluación para trasplante cardiaco o asistencia circulatoria mecánica[94–96]	I	C
Se debe considerar la prueba de esfuerzo cardiopulmonar para optimizar la prescripción de entrenamiento físico[94–96]	IIa	C
Se debe considerar la prueba de esfuerzo cardiopulmonar para identificar la causa de la disnea de origen desconocido y la intolerancia al ejercicio[94–96]	IIa	C
Cateterismo de corazón derecho		
El cateterismo de corazón derecho está recomendado para pacientes con IC grave evaluados para trasplante cardiaco o asistencia circulatoria mecánica	I	C
Se debe considerar el cateterismo de corazón derecho para pacientes con IC que se sospecha causada por pericarditis constrictiva, miocardiopatía restrictiva, cardiopatía congénita y estado de gasto cardiaco alto	IIa	C
Se debe considerar el cateterismo de corazón derecho para pacientes con sospecha de probable hipertensión pulmonar en la ecocardiografía, a efectos de confirmarla y determinar su reversibilidad antes de la corrección de la enfermedad cardiaca valvular o estructural	IIa	C

(Continuación)

Recomendaciones sobre pruebas diagnósticas especiales para detectar causas reversibles o tratables de la insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica seleccionados



Se puede considerar el cateterismo de corazón derecho para pacientes con IC-FEc seleccionados para confirmar el diagnóstico	IIb	C
Biopsia endomiocárdica		
Se debe considerar la biopsia endomiocárdica para pacientes con IC de progresión rápida a pesar del tratamiento estándar inicial cuando sea probable un diagnóstico específico que solo se puede confirmar mediante muestras miocárdicas y se dispone de un tratamiento específico y efectivo[97,98]	IIa	C

ACM: asistencia circulatoria mecánica; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; PET: tomografía por emisión de positrones; RMC: resonancia magnética cardiaca; RTG: realce tardío de gadolinio; SPECT: tomografía por emisión monofotónica; VI: ventrículo izquierdo.
[a]Clase de recomendación.
[b]Nivel de evidencia.

considerar para pacientes con IC-FEr que tienen una probabilidad pretest intermedia-alta de EC y podrían ser aptos para revascularización coronaria[5].

5. INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

5.1. Diagnóstico de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

El diagnóstico de IC-FEr requiere que haya síntomas y signos de IC y fracción de eyección reducida (FEVI $\leq$ 40%), lo cual normalmente se confirma mediante ecocardiografía. Los estándares de calidad que deben cumplirse cuando se determina función sistólica del VI reducida mediante ecocardiografía se detallan en el artículo de posición de la *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI)[99]. Cuando la evaluación de la fracción de eyección no es posible mediante ecocardiografía, se puede emplear la RMC o, en raras ocasiones, técnicas diagnósticas nucleares.

La figura 1 describe un algoritmo diagnóstico para la IC-FEr. Para la investigación de la etiología subyacente, consulte la tabla 5.

5.2. Tratamiento farmacológico para los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida

5.2.1. Objetivos del tratamiento farmacológico de los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida

La farmacoterapia es la piedra angular del tratamiento de la IC-FEr y se debe implementar antes de las terapias con dispositivos y al mismo tiempo que otras intervenciones no farmacológicas.

Los 3 objetivos fundamentales del tratamiento de los pacientes con IC-FEr son: *a)* reducir la mortalidad; *b)* prevenir las hospitalizaciones recurrentes por empeoramiento de la IC, y *c)* mejorar el estado clínico, la capacidad funcional y la calidad de vida[100–102].

La evidencia científica que sirve de base a las recomendaciones de esta sección para los pacientes con IC-FEr sintomática se recogen en la tabla 1 del material adicional.

El algoritmo de tratamiento para las indicaciones de clase I, que incluye fármacos y dispositivos, para la reducción de la mortalidad por cualquier causa y cardiovascular de los pacientes con IC-FEr se encuentra en la figura 2. Las recomendaciones sobre cada tratamiento se resumen a continuación.

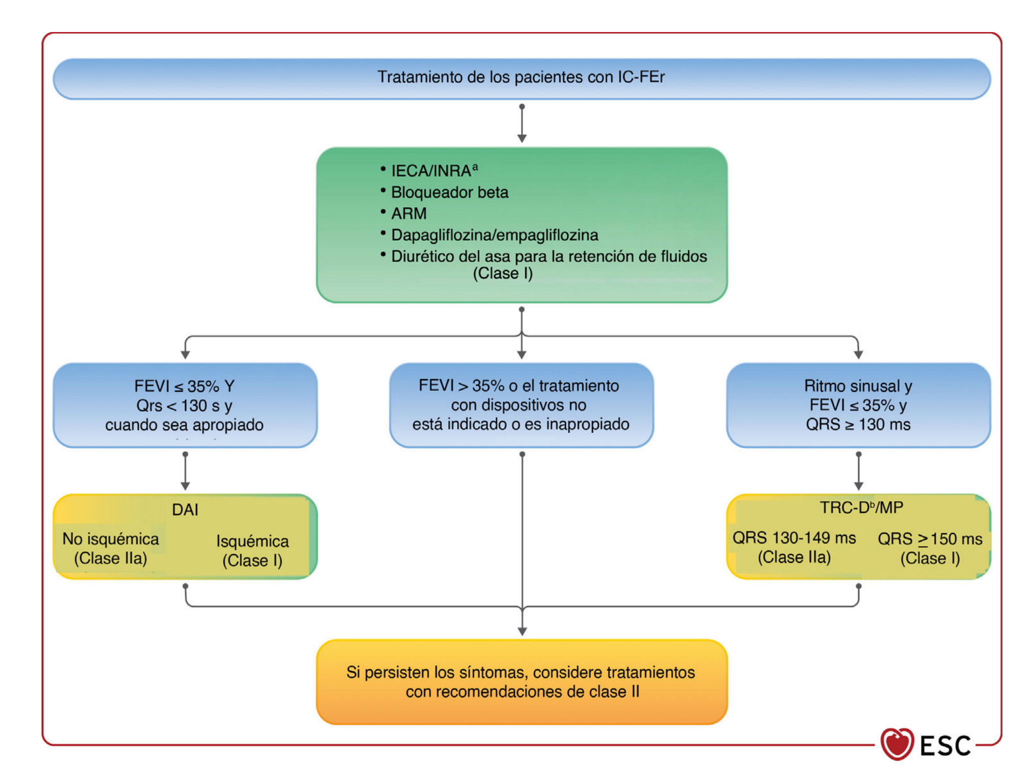


Figura 2. Algoritmo terapéutico de clase I. Indicaciones de tratamiento para pacientes con IC-FEr. Verde: clase I. Amarillo: clase IIa. ARM: antagonistas del receptor de mineralcortidoides; DAI: desfibrilador automático implantable; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; INRA: inhibidores de la neprilisina y el receptor de la angiotensina; QRS: ondas Q, R y S del ECG; TRC-D: terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador; TRC-MP: terapia de resincronización cardiaca con marcapasos. [a]Como sustituto de los IECA. [b]Cuando sea apropiado.

5.2.2. *Principios generales del tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida*

Se ha demostrado que la modulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el sistema simpático con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un inhibidor de la neprilisina el receptor de la angiotensina (INRA), bloqueadores beta (BB) y antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) mejora la supervivencia y reduce el riesgo de hospitalizaciones por IC y los síntomas de los pacientes con IC-FEr. Estos fármacos son la base de la farmacoterapia para estos pacientes. La tríada compuesta por un IECA o INRA, un BB y un ARM está recomendada como la piedra angular del tratamiento de los pacientes con IC-FEr siempre que no haya contraindicaciones o intolerancia[103–105]. Las dosis de estos fármacos deben aumentarse hasta alcanzar las utilizadas en ensayos clínicos (o, si no fuera posible, hasta la dosis máxima tolerada). En esta guía se sigue recomendando la sustitución de un IECA por un INRA para los pacientes que continúan sintomáticos a pesar del tratamiento con IECA, BB y ARM; no obstante, el uso de un INRA se puede valorar como tratamiento de primera línea en lugar de un IECA[106,107]. Las dosis recomendadas de estos fármacos se encuentran en la tabla 8. Los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) siguen siendo útiles para los pacientes que no toleran el tratamiento con un IECA o un INRA.

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), dapagliflozina y empagliflozina, añadidos al tratamiento con IECA/INRA, BB y ARM redujeron el riesgo de mortalidad cardiovascular y el empeoramiento de la IC en pacientes con IC-FEr[108,109]. Salvo contraindicaciones o intolerancia, la dapagliflozina o la empagliflozina están recomendadas para todos los pacientes con IC-FEr en tratamiento con un IECA/INRA, un BB y un ARM, sean diabéticos o no. La sección 5.4 está dedicada a otros fármacos que pueden servir para pacientes con IC-FEr seleccionados.

5.3. Fármacos recomendados para todo paciente con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida

Tratamientos farmacológicos indicados para pacientes con insuficiencia cardiaca (NYHA II-IV) y fracción de eyección reducida (FEVI ≤ 40%)

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]
Para los pacientes con IC-FEr, se recomienda un IECA para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte[110–113]	I	A
Para los pacientes con IC-FEr estable, se recomienda un bloqueador beta para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte[114–120]	I	A
Para los pacientes con IC-FEr, se recomienda un ARM para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte[121,122]	I	A
Para los pacientes con IC-FEr, se recomiendan la dapagliflozina o la empagliflozina para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte[108,109]	I	A
Para los pacientes con IC-FEr, el sacubitrilo-valsartán está recomendado como sustituto de los IECA para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte[105]	I	B

ARM: antagonistas del receptor de mineralcortidoides; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association.
[a]Clase de recomendación.
[b]Nivel de evidencia.

Tabla 8
Dosis de los fármacos modificadores de la enfermedad con base en la evidencia de grandes ensayos clínicos para pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida

	Dosis inicial	Dosis objetivo
IECA		
Captopril[a]	6,25 mg/8 h	50 mg/8 h
Enalapril	2,5 mg/12 h	10-20 mg/12 h
Lisinopril[b]	2,5-5 mg/24 h	20-35 mg/24 h
Ramipril	2,5 mg/12 h	5 mg/12 h
Trandolapril[a]	0,5 mg/24 h	4 mg/24 h
INRA		
Sacubitrilo-valsartán	49-51 mg/12 h[c]	97-103 mg/12 h
Bloqueadores beta		
Bisoprolol	1,25 mg/24 h	10 mg/24 h
Carvedilol	3,125 mg/12 h	25 mg/12 h[e]
Succinato de metoprolol (LC/LL)	12,5-25 mg/24 h	200 mg/24 h
Nebivolol[d]	1,25 mg/24 h	10 mg/24 h
ARM		
Eplerenona	25 mg/24 h	50 mg/24 h
Espironolactona	25 mg/24 h[f]	50 mg/24 h
iSGLT2		
Dapagliflozina	10 mg/24 h	10 mg/24 h
Empagliflozina	10 mg/24 h	10 mg/24 h
Otros fármacos		
Candesartán	4 mg/24 h	32 mg/24 h
Losartán	50 mg/24 h	150 mg/24 h
Valsartán	40 mg/12 h	160 mg/12 h
Ivabradina	5 mg/12 h	7,5 mg/12 h
Vericiguat	2,5 mg/24 h	10 mg/24 h
Digoxina	62,5 μg/24 h	250 μg/24 h
Hidralazina + dinitrato de isosorbida	37,5 mg/8 h + 20 mg/8 h	75 mg/8 h + 40 mg/8 h

ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; INRA: inhibidores de la neprilisina y el receptor de la angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; LC: liberación controlada; LL: liberación lenta.
[a]Indica un IECA cuando la dosis objetivo se deriva de estudios tras infarto de miocardio.
[b]Indica fármacos cuyas dosis más altas han reducido la morbimortalidad comparadas con dosis más bajas del mismo fármaco, pero sin suficientes estudios aleatorizados y controlados, por lo que se desconoce la dosis óptima.
[c]Se puede optar por dosis iniciales de sacubitrilo-valsartán más bajas (24 + 26 mg/12 h) para pacientes con antecedentes de hipotensión sintomática.
[d]Indica un tratamiento del que no se ha demostrado que reduzca la mortalidad cardiovascular o por cualquier causa de los pacientes con insuficiencia cardiaca (o se ha demostrado no inferior a un tratamiento que sí la reduce).
[e]Se puede administrar una dosis máxima de 50 mg 2 veces al día a pacientes con peso > 85 kg.
[f]Con la espironolactona se puede optar por una dosis inicial de 12,5 mg para pacientes cuyo estado renal o hiperpotasemia requieran precaución.

5.3.1. *Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina*

Los IECA son la primera clase de fármacos de los que se ha demostrado que reducen la morbimortalidad de los pacientes con IC-FEr[110–113]. También se ha demostrado que reducen los síntomas[111]. Están recomendados para todos los pacientes siempre que no haya contraindicaciones o intolerancia. La dosis de IECA debe aumentarse hasta alcanzar la dosis máxima tolerada.

En tabla 2 del material adicional se encuentra una guía práctica para la prescripción de IECA.

5.3.2. Bloqueadores beta

Los BB reducen la morbimortalidad de los pacientes con IC-FEr, además del tratamiento con IECA y diuréticos[114–120]. También mejoran los síntomas[123]. Hay consenso sobre la instauración de tratamiento con IECA y BB en cuanto se confirme el diagnóstico de IC-FEr sintomática. No hay consenso sobre el inicio del tratamiento con un BB antes que con un IECA, y viceversa[124]. Para los pacientes clínicamente estables y euvolémicos, el tratamiento con BB debe instaurarse a dosis bajas y aumentarlas gradualmente hasta llegar a la dosis máxima tolerada. Para pacientes ingresados por IC aguda, la administración de BB debe iniciarse con precaución en el hospital una vez que el paciente esté hemodinámicamente estable.

Un metanálisis de datos de pacientes individuales incluidos en los estudios más importantes sobre BB en pacientes con IC-FEr no ha demostrado beneficio alguno en cuanto a hospitalizaciones y mortalidad de pacientes con IC-FEr que están en FA[125]. Sin embargo, dado que se trata de un análisis retrospectivo de subgrupos y que los BB no aumentaron el riesgo, el comité para la elaboración de esta guía no ha establecido una recomendación separada basada en el ritmo cardiaco.

En tabla 3 del material adicional se encuentra una guía práctica para la prescripción de BB.

5.3.3. Antagonistas del receptor de mineralcorticoides

Para todo paciente con IC-FEr, se recomiendan los ARM (espironolactona y eplerenona) además de un IECA y un BB para reducir la mortalidad y el riesgo de hospitalización por IC[121,122]. También mejoran los síntomas[121]. Los ARM bloquean los receptores que fijan la aldosterona y, con diferente grado de afinidad, otros receptores de hormonas esteroides (p. ej., corticoides y andrógenos). La eplerenona es un bloqueador más específico de la aldosterona y, por ello, causa menos ginecomastia.

Deben tomarse precauciones al administrar ARM a pacientes con la función renal afectada o con concentraciones séricas de potasio $\geq$ 5,0 mmol/l.

La guía práctica sobre la prescripción de ARM se muestra en la tabla 4 del material adicional.

5.3.4. Inhibidores de la neprilisina y el receptor de la angiotensina

En el estudio PARADIGM-HF se demostró la superioridad del sacubitrilo-valsartán (un INRA) sobre el enalapril (un IECA) para la reducción de las hospitalizaciones por empeoramiento de la IC, la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en pacientes ambulatorios con IC-FEr (FEVI $\leq$ 40%, que se cambió a $\leq$ 35% durante el estudio), valores plasmáticos de PN aumentados y una TFGe $\geq$ 30 ml/min/1,73 m^2 que pudieran tolerar periodos consecutivos de tratamiento con enalapril y después sacubitrilo-valsartán durante un periodo de rodaje[105]. Los beneficios adicionales del sacubitrilo-valsartán fueron una mejoría de los síntomas y de la calidad de vida[105], una reducción de la incidencia de diabetes que requiere tratamiento con insulina[126] y una menor disminución de la TFGe[127], además de una tasa reducida de hiperpotasemia[128]. El sacubitrilo-valsartán podría reducir también la necesidad de diuréticos del asa[129]. La hipotensión sintomática fue más frecuente en los pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán que con enalapril, pero a pesar de ello estos pacientes también obtuvieron beneficios clínicos[128,130].

Por lo tanto, se recomienda sustituir un IECA o ARA-II por sacubitrilo-valsartán para los pacientes ambulatorios que permanecen sintomáticos a pesar del TMO con dichos fármacos. En 2 estudios se examinó el tratamiento con INRA de pacientes hospitalizados, algunos de los cuales no habían recibido tratamiento con IECA. La instauración del tratamiento en este contexto parece segura y reduce la muerte cardiovascular o las hospitalizaciones por IC en un 42% comparado con enalapril[106,107,131]. Por tanto, puede considerarse la instauración de sacubitrilo-valsartán para pacientes con IC-FEr no tratados previamente con un IECA (clase de recomendación IIb, nivel de evidencia B). Los pacientes que empiezan el tratamiento con sacubitrilo-valsartán deben tener una presión arterial adecuada y una TFGe $\geq$ 30 ml/min/1,73 m^2. Es necesario un periodo de aclarado de al menos 36 h tras la última toma de un IECA para minimizar el riesgo de angioedema.

La guía práctica para la prescripción de INRA se muestra en la tabla 5 del material adicional.

5.3.5. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

El estudio DAPA-HF investigó los efectos a largo plazo de la dapagliflozina (un iSGLT2) comparada con placebo, además del TMO, en la morbimortalidad de los pacientes ambulatorios con IC-FEr[108]. Los pacientes incluidos en el estudio estaban en NYHA II-IV y tenían una FEVI $\leq$ 40% a pesar del TMO, una TFGe $\geq$ 30 ml/min/1,73 m^2 y valores altos de NT-proBNP[108]. El tratamiento con dapagliflozina redujo en un 26% el objetivo primario, una variable compuesta por empeoramiento de la IC (hospitalización o consulta urgente que requiere tratamiento intravenoso para la IC) o muerte cardiovascular. Se observó una reducción significativa de ambas variables. Además, la dapagliflozina redujo la mortalidad por cualquier causa[108] y mejoró los síntomas de IC, la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes con IC-FEr sintomática[132]. Tras el inicio del tratamiento, se observaron muy pronto los beneficios de la dapagliflozina y la reducción del riesgo absoluto fue significativa. En cuanto a la supervivencia, los beneficios fueron similares en pacientes con IC-FEr diabéticos y no diabéticos y en todo el espectro de la HbA_{1c}[108].

Posteriormente, el estudio EMPEROR-Reduced demostró que la empagliflozina redujo en un 25% el objetivo primario compuesto por mortalidad cardiovascular u hospitalización por IC en pacientes con síntomas de NYHA II-IV y FEVI $\leq$ 40% a pesar del TMO[109]. El estudio incluyó a pacientes con TFGe > 20 ml/min/1,73 m^2 y demostró una reducción de la disminución de la TFGe en los pacientes tratados con empagliflozina y una mejoría de la calidad de vida[133]. Aunque en este estudio no se observó una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular, un reciente metanálisis de los estudios DAPA-HF y EMPEROR-Reduced mostró la no heterogeneidad en la mortalidad cardiovascular[134].

Por lo tanto, se recomienda el tratamiento con dapagliflozina o empagliflozina, además del TMO con un IECA/INRA, un BB y un ARM, para los pacientes con IC-FEr cualquiera sea su estado diabético. Las propiedades diuréticas y natriuréticas de los iSGLT2 pueden ofrecer beneficios adicionales para reducir la congestión y la toma de diuréticos del asa[135].

La sotagliflozina, un inhibidor combinado del SGLT 1 y 2, se ha investigado en pacientes con diabetes hospitalizados por IC. Este fármaco redujo la mortalidad cardiovascular y la hospitalización por IC[136]. Este tratamiento se aborda con más detalle en las secciones dedicadas a la IC aguda y comorbilidades.

El tratamiento con iSGLT2 puede aumentar el riesgo de infecciones fúngicas genitales recurrentes. Tras la instauración del tratamiento, se puede esperar una pequeña reducción de la TFGe, que es reversible y no debe llevar a la suspensión prematura del fármaco.

La guía práctica para la prescripción de los iSGLT2 (dapagliflozina y empagliflozina) se encuentra en la tabla 6 del material adicional.

5.4. Otros fármacos recomendados o que considerar para pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida seleccionados

Otros tratamientos farmacológicos indicados para pacientes con insuficiencia cardiaca (NYHA II-IV) y fracción de eyección reducida (FEVI ≤ 40%) seleccionados

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]
Diuréticos del asa		
Para pacientes con IC-FEr y signos o síntomas de congestión, los diuréticos están recomendados para aliviar los síntomas, mejorar la capacidad de ejercicio y reducir las hospitalizaciones por IC[137]	I	C
ARA-II		
Está recomendado un ARA-II[c] para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte cardiovascular de los pacientes que no toleran los IECA o INRA (también deber tomar un bloqueador beta y un ARM)[138]	I	B
Inhibidor del canal I_f		
Se debe considerar la ivabradina para pacientes sintomáticos con FEVI ≤ 35%, ritmo sinusal y frecuencia cardiaca en reposo ≥ 70 lpm a pesar del tratamiento con dosis basadas en la evidencia de un bloqueador beta (o dosis máxima tolerada), IECA o INRA y un ARM, para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte cardiovascular[139]	IIa	B
Se debe considerar la ivabradina para pacientes sintomáticos con FEVI ≤ 35%, ritmo sinusal y frecuencia cardiaca en reposo ≥ 70 lpm que no toleren o tengan contraindicaciones para el tratamiento con bloqueadores beta, para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte cardiovascular. Los pacientes también deben recibir tratamiento con un IECA (o INRA) y un ARM[140]	IIa	C
Estimulador oral de la guanilato ciclasa soluble		
Se puede considerar el tratamiento con vericiguat para pacientes en NYHA II-IV en los que empeora la IC a pesar del tratamiento con un IECA (o INRA), un bloqueador beta y un ARM, para reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC[141]	IIb	B
Hidralazina y dinitrato de isosorbida		
Se puede considerar la hidralazina y el dinitrato de isosorbida para pacientes que se declaran de raza negra y tienen FEVI ≤ 35% o < 45% junto con dilatación del VI, en NYHA III-IV a pesar del tratamiento con un IECA (o INRA), un bloqueador beta y un ARM, para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte[142]	IIa	B
Se puede considerar la hidralazina y el dinitrato de isosorbida para pacientes con IC-FEr sintomática con intolerancia o contraindicaciones para el tratamiento con un IECA, un ARA-II o un INRA, para reducir el riesgo de muerte[143]	IIb	B
Digoxina		
Se puede considerar la digoxina para pacientes con IC-FEr sintomática en ritmo sinusal a pesar del tratamiento con un IECA (o INRA), un bloqueador beta y un ARM, para reducir el riesgo de hospitalización (por cualquier causa y por IC)[144]	IIb	B

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralcortidoides; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; INRA: inhibidores de la neprilisina y el receptor de la angiotensina; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association.
[a]Clase de recomendación.
[b]Nivel de evidencia.
[c]Los ARA-II con evidencia en la IC-FEr son candesartán, losartán y valsartán.

5.4.1. Diuréticos

Los diuréticos del asa están recomendados para reducir los signos y síntomas de congestión de los pacientes con IC-FEr. La calidad de la evidencia relativa al tratamiento diurético no es buena y no se ha estudiado su efecto en la morbimortalidad en ECDA, pero hay que recordar que, en los estudios más importantes sobre tratamientos modificadores de la IC-FEr, se incluyó a un gran número de pacientes con tratamiento diurético de base. Un metanálisis mostró que, en pacientes con IC-FEr, los diuréticos del asa y las tiacidas pueden reducir el riesgo de muerte y empeoramiento de la IC comparados con placebo y, en la comparación con un grupo de control activo, parece que mejoran la capacidad de ejercicio[137].

Los diuréticos del asa producen una diuresis más intensa y corta que las tiacidas, aunque actúan de manera sinérgica (bloqueo secuencial de la nefrona) y la combinación de ambos puede emplearse para tratar la resistencia a los diuréticos. Sin embargo, los efectos adversos son más probables y esta combinación solo debe prescribirse con precaución. Hay que recordar también que los INRA, ARM e iSGLT2 también tienen propiedades diuréticas[129,145].

El objetivo del tratamiento diurético es alcanzar y mantener la euvolemia con la dosis más baja posible. Para pacientes euvolémicos o hipovolémicos seleccionados, se puede reducir o suspender el tratamiento diurético[146]. Se debe instruir a los pacientes para que ellos mismos ajusten la dosis de diuréticos con base en la monitorización de los signos y síntomas de congestión y el peso diario.

La guía práctica sobre la prescripción de diuréticos se encuentra en la tabla 7 del material adicional.

5.4.2. Antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II

El papel de los ARA-II en el tratamiento de la IC-FEr ha cambiado en los últimos años. Hoy en día solo se recomiendan como tratamiento alternativo para pacientes que no toleran los IECA o INRA debido a efectos secundarios adversos. En el estudio CHARM-Alternative, el candesartán redujo la muerte cardiovascular y las hospitalizaciones por IC en pacientes no tratados con IECA por intolerancia previa[138]. El valsartán, añadido al tratamiento habitual que incluía un IECA, redujo las hospitalizaciones por IC en el estudio Val-HeFT trial[147]. Sin embargo, con ningún ARA-II se ha demostrado reducción de la mortalidad por cualquier causa en estudio alguno.

5.4.3. Inhibidor del canal I_f

La ivabradina ralentiza la frecuencia cardiaca inhibiendo el canal I_f en el nódulo sinusal, por lo que solo es efectiva en los pacientes en ritmo sinusal. La ivabradina redujo la variable compuesta de mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC en pacientes con IC-FEr sintomática y FEVI ≤ 35% hospitalizados por IC en los 12 meses previos, con ritmo sinusal y frecuencia cardiaca ≥ 70 lpm en tratamiento basado en la evidencia con un IECA (o ARA-II), un BB y un ARM[139,140]. La recomendación de esta guía está basada en una frecuencia cardiaca ≥ 70 lpm, similar a la considerada en el estudio SHIFT. Sin embargo, la Agencia Europea del Medicamento aprobó la ivabradina para pacientes con IC-FEr, FEVI ≤ 35%, ritmo sinusal y frecuencia cardiaca en reposo ≥ 75 lpm debido a que, según los resultados de un análisis retrospectivo de subgrupos, la ivabradina confiere un beneficio en supervivencia[148]. Deben hacerse todos los esfuerzos para iniciar y aumentar el tratamiento con BB hasta las dosis recomendadas o las dosis máximas toleradas antes de considerar la ivabradina.

La guía práctica para la prescripción de la ivabradina se encuentra en la tabla 8 del material adicional.

5.4.4. Combinación de hidralazina y dinitratato de isosorbida

No existen pruebas claras que respalden el tratamiento combinado a dosis fijas para todos los pacientes con IC-FEr. Un pequeño ECDA llevado a cabo en pacientes de raza negra mostró que la combinación de hidralazina y dinitratato de isosorbida añadida al tratamiento convencional (un IECA, un BB y un ARM) redujo la mortalidad y las hospitalizaciones por IC de los pacientes con IC-FEr en NYHA III-IV[142]. Los resultados de este estudio son difíciles de trasladar a pacientes de otro origen racial o étnico.

Para reducir la mortalidad, se puede considerar la combinación de hidralazina y dinitratato de isosorbida para los pacientes con IC-FEr sintomáticos que no toleren los IECA, INRA o ARA-II (o los tengan contraindicados). No obstante, esta recomendación se basa en el estudio *Veterans Administration Cooperative*, en el que solo se reclutó a pacientes varones con IC-FEr sintomáticos tratados solo con digoxina y diuréticos[143].

5.4.5. Digoxina

Se puede considerar la administración de digoxina para pacientes con IC-FEr en ritmo sinusal para reducir el riesgo de hospitalización[144], aunque su efecto adicional al del tratamiento con BB no se ha probado. En el estudio DIG el efecto de la digoxina en la mortalidad fue neutro.

Los efectos de la digoxina en pacientes con IC-FEr y FA no se han estudiado en ECDA. En algunos estudios se observó una posible relación entre la digoxina y un riesgo más alto de eventos en pacientes con FA[149,150], mientras que otro metanálisis sobre datos

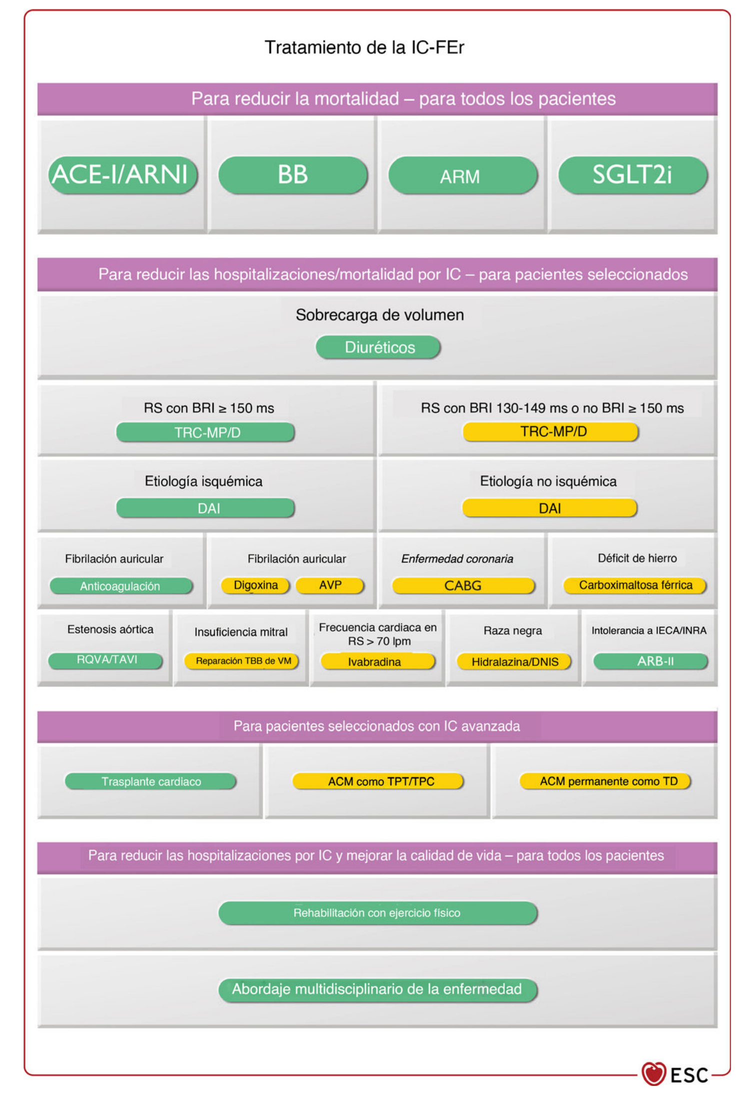


Figura 3. Ilustración central. Perspectiva general de estrategias basadas en el fenotipo para el tratamiento de la IC-FEr. Código de colores para las clases de recomendación: verde para clase I; amarillo para clase IIa (véase la tabla 1 para más detalles sobre las clases de recomendación). La figura muestra las opciones de tratamiento con recomendaciones de clases I y IIa. Véase las tablas específicas para las recomendaciones de clase IIb. ACM: asistencia circulatoria mecánica; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralcortidoides; AVP: aislamiento de venas pulmonares; BB: bloqueadores beta; BRI: bloqueo de rama izquierda; CABG: cirugía de revascularización coronaria; DAI: desfibrilador automático implantable; DNIS: dinitrato de isosorbida; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; INRA: inhibidores de la neprilisina y los receptores de la angiotensina; RQVA: reemplazo quirúrgico de válvula aórtica; RS: ritmo sinusal; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica; TBB: reparación transcatéter borde con borde; TD: terapia de destino; TPC: terapia puente a ser candidato; TPT: terapia puente al trasplante; TRC-D: terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador; TRC-MP: terapia de resincronización cardiaca con marcapasos; VM: válvula mitral.

de estudios sin distribución aleatoria mostró que la digoxina no tiene efectos perjudiciales en la mortalidad de los pacientes con FA e IC, que en su mayoría tenían IC-FEr[151]. Por lo tanto, para los pacientes con IC sintomática y FA, la digoxina puede servir para tratar la IC-FEr y FA con frecuencia ventricular rápida cuando no se pueda aplicar otras opciones terapéuticas[150,152–155].

Dado que la digoxina tiene un intervalo terapéutico muy estrecho, debe controlarse su concentración en sangre para mantener la concentración < 1,2 ng/ml[156,157]. La administración de digoxina requiere precauciones especiales en mujeres, ancianos y pacientes con fragilidad, hipopotasemia o desnutrición. Para los pacientes con la función renal disminuida, se puede considerar la digitoxina; para los pacientes con IC en ritmo sinusal, está actualmente en estudio[158].

5.4.6. Avances recientes en ensayos clínicos sobre insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

Estimulador de la guanilato ciclasa soluble

El estudio VICTORIA evaluó la eficacia y la seguridad del estimulador oral de la guanilato ciclasa soluble (vericiguat) en pacientes con FEr e IC crónica recientemente descompensada. La incidencia de la variable combinada de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por IC fue menor en los pacientes tratados con vericiguat que con placebo[141]. No hubo una reducción de la mortalidad por cualquier causa o la mortalidad cardiovascular. Por lo tanto, se puede considerar el vericiguat, añadido al tratamiento estándar de la IC-FEr, para reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por IC.

Activador de la miosina cardiaca

El estudio GALACTIC-HF evaluó la eficacia y la seguridad del activador de la miosina cardiaca omecamtiv mecarbilo en pacientes con IC-FEr en el contexto ambulatorio y hospitalario. La variable combinada de primer evento de IC o muerte cardiovascular se redujo en un 8%. No hubo una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular. Actualmente, este fármaco no está aprobado para el tratamiento de la IC, pero en el futuro se podría considerar añadido al tratamiento estándar de la IC-FEr para reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por IC[159].

5.5. Estrategias basadas en fenotipos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

Además de los tratamientos generales expuestos en esta sección, se puede considerar otras opciones para pacientes seleccionados, que se tratan en otras secciones de la guía. Las más relevantes (p. ej., las indicaciones de clase I-IIa relativas a la mortalidad y la hospitalización) se recogen en la figura 3. El efecto de algunas intervenciones en los síntomas y la calidad de vida se resumen en la tabla 9 del material adicional.

6. CONTROL DEL RITMO CARDIACO EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

En esta sección se encuentran recomendaciones sobre el tratamiento con desfibrilador automático implantable (DAI) y terapia de resincronización cardiaca (TRC). Otros dispositivos implantables se tratan al final de esta sección.

6.1. Desfibrilador automático implantable

Gran parte de las muertes de pacientes con IC, especialmente aquellos con síntomas leves, ocurren de modo súbito e inesperado. Muchas de ellas se deben a alteraciones eléctricas, como arritmias ventriculares, bradicardia y asistolia, aunque otras se deben a complicaciones vasculares agudas. Los tratamientos que mejoran o retrasan la progresión de la enfermedad cardiovascular reducen la tasa anual de muerte súbita[105,160], pero no sirven para tratar las complicaciones arrítmicas cuando ocurren. El DAI es efectivo para la corrección de arritmias ventriculares potencialmente mortales y el uso de sistemas transvenosos previene la bradicardia. Algunos fármacos antiarrítmicos pueden reducir la tasa de taquiarritmias y muerte súbita, pero no reducen la mortalidad total[161] e incluso pueden aumentarla.

Recomendaciones sobre el desfibrilador automático implantable para pacientes con insuficiencia cardiaca

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]
Prevención secundaria		
Se recomienda implantar un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por cualquier causa de los pacientes que se han recuperado de una arritmia ventricular causante de inestabilidad hemodinámica y tienen una esperanza de vida > 1 año en buen estado funcional si no haya una causa reversible o cuando la arritmia se produzca < 48 h después de un IM[162–164]	I	A
Prevención primaria		
Se recomienda implantar un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por cualquier causa de pacientes con IC sintomática (NYHA II-III) de etiología isquémica (excepto si han sufrido un IM durante los últimos 40 días; véase a continuación) y FEVI ≤ 35% pese al TMO ≥ 3 meses siempre que su esperanza de vida sea significativamente > 1 año en buen estado funcional[161,165]	I	A
Se debe considerar el implante de un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por cualquier causa de los pacientes con IC sintomática (NYHA II-III) de etiología no isquémica y FEVI ≤ 35% pese al TMO ≥ 3 meses siempre que su esperanza de vida sea significativamente > 1 año en buen estado funcional[161,166,167]	IIa	A
Antes de la sustitución del generador, los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente por un cardiólogo con experiencia, ya que los objetivos del tratamiento, las necesidades del paciente y su estado clínico podrían haber cambiado[168–172]	IIa	B
Se puede considerar un chaleco desfibrilador externo durante un tiempo corto o como tratamiento puente hasta el implante de un dispositivo para pacientes con riesgo de muerte súbita[173–176]	IIb	B
No se recomienda implantar un DAI durante los primeros 40 días tras el IM, ya que durante este periodo esta intervención no mejora el pronóstico[177,178]	III	A
No se recomienda el implante de un DAI para pacientes en NYHA IV con síntomas graves y refractarios a tratamiento farmacológico, excepto si son candidatos a TRC, DAV o trasplante cardiaco[179–183]	III	C

DAI: desfibrilador automático implantable; DAV: dispositivo de asistencia ventricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; IM: infarto de miocardio; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association;* TMO: tratamiento médico óptimo; TRC: terapia de resincronización cardiaca.

[a]Clase de recomendación.

[b]Nivel de evidencia.

6.1.1. *Prevención secundaria de la muerte súbita cardiaca*

Comparado con el tratamiento con amiodarona, el DAI reduce la mortalidad de los supervivientes a una parada cardiaca o que han sufrido arritmias ventriculares sintomáticas persistentes. Para estos pacientes, se recomienda implantar un DAI si se pretende aumentar la supervivencia; la decisión sobre el implante debe tener en cuenta la voluntad del paciente y su calidad de vida, la FEVI (el beneficio en supervivencia es incierto cuando la FEVI es > 35%) y la ausencia de otras enfermedades que puedan causar la muerte en un plazo de 1 año[162–164,184].

6.1.2. *Prevención primaria de la muerte súbita cardiaca*

En un análisis de los datos de más de 40.000 pacientes incluidos en 12 importantes estudios sobre IC, las tasas de muerte súbita disminuyeron en un 44% en un periodo de 20 años (desde mediados de la década de los noventa hasta 2015)[160]. Esto se debe, con casi toda seguridad, a los avances en el tratamiento de la IC, ya que las recomendaciones basadas en las guías, que incluyen BB, ARM, sacubitrilo-valsartán y TRC con marcapasos, reducen el riesgo de muerte súbita. Mientras que se ha demostrado que estos tratamientos reducen la mortalidad de los pacientes con IC-FEr, no ha ocurrido lo mismo con la amiodarona[161]. Si fuera preciso emplear amiodarona, hay que tomar precauciones debido a sus efectos adversos. La dronedarona[185] y los antiarrítmicos de clase I disopiramida, encainida y flecainida[186] no deben emplearse para la prevención de arritmias debido al aumento de mortalidad observado en ensayos clínicos.

Aunque el DAI reduce la tasa de muerte súbita por arritmias de los pacientes con IC-FEr[187], se estima que el beneficio adicional de este dispositivo es menor en los pacientes que reciben tratamiento óptimo. En el estudio DANISH, las tasas de muerte súbita fueron más bajas en los pacientes con miocardiopatía no isquémica; solo 70 de 1.116 pacientes seguidos durante más de 5 años sufrieron muerte súbita[166]. Pese a la discreta reducción absoluta de muerte súbita con el dispositivo que incorpora un desfibrilador, esto no mejoró significativamente el riesgo total de mortalidad. Sin embargo, un análisis de subgrupos mostró que los pacientes de edad ≤ 70 años se beneficiaban de este tratamiento[188]. En un reciente metanálisis de estudios sobre el efecto del DAI en la miocardiopatía no isquémica, se observó un beneficio en supervivencia que disminuyó significativamente al incluirse los resultados del estudio DANISH[167].

En general, los pacientes con cardiopatía isquémica tienen más riesgo de muerte súbita que los pacientes con cardiopatía no isquémica, de modo que, aunque los beneficios relativos son similares, el beneficio absoluto es mayor para los pacientes con cardiopatía isquémica[187]. En 2 ECDA no se observaron beneficios en pacientes a los que implantó un DAI en los primeros 40 días tras un IM[177,178]. Aunque se redujo el número de muertes súbitas por arritmias, este beneficio se contrarrestó por el aumento de muertes no arrítmicas. En consecuencia, el implante de DAI para la prevención primaria está contraindicado en ese periodo. El implante de DAI solo se recomienda si, tras un periodo de 3 meses, el TMO no logra aumentar la FEVI a > 35%. El TMO incluye fármacos con recomendación de clase I para la IC-FEr. No obstante, los estudios sobre DAI citados en esta guía son anteriores a los INRA y los iSGLT2. Se desconoce si el implante de DAI reduce la mortalidad de los pacientes con FEVI > 35%. Está en curso un estudio sobre los DAI en este tipo de pacientes que además tienen tejido cicatricial detectado mediante RMC[189].

6.1.3. *Selección de pacientes para terapia con desfibrilador automático implantable*

Se debe valorar a los pacientes con IC-FEr y QRS ≥ 130 ms para tratamiento mediante TRC con desfibrilador (TRC-D) más que con DAI. En la sección 6.2 se encuentra más información sobre la TRC.

En pacientes con IC moderada o grave, la reducción de la tasa de muerte súbita podría resultar parcial o totalmente contrarrestada por el aumento de muertes debido al empeoramiento de la IC[161]. Por ello, no se recomienda el tratamiento con DAI para los pacientes en NYHA IV con síntomas graves refractarios a tratamiento farmacológico que no sean candidatos a TRC, DAV o trasplante cardiaco, dado que tienen una esperanza de vida corta y muchas probabilidades de morir por fallo de bomba. Del mismo modo, los pacientes con comorbilidades graves que tienen pocas probabilidades de vivir más de 1 año con una buena calidad de vida probablemente no obtengan un beneficio importante de un DAI[179–183].

Aunque en el estudio DANISH los pacientes con miocardiopatía no isquémica no obtuvieron un beneficio significativo con el DAI, esta entidad es heterogénea y algunos subgrupos de pacientes (p. ej., con laminopatías o sarcoidosis) tienen un riesgo más alto de muerte súbita, por lo que requieren una valoración detenida del tratamiento con DAI. Para ello, pueden ser útiles algunas medidas para la estratificación del riesgo (p. ej., extensión del tejido cicatricial mediante RMC)[190–192].

Los pacientes deben recibir información y asesoramiento sobre el tratamiento con DAI, las posibles complicaciones relativas al implante, las implicaciones para la conducción de vehículos y el riesgo de descargas inapropiadas, y participar en el proceso de toma de decisiones. Además, los pacientes deben saber en qué circunstancias se debe desactivar el DAI o el componente desfibrilador de la TRC-D (p. ej., enfermedad terminal) o explantar (infección, recuperación de la función del VI)[193]. Después se debe tratar con el paciente y sus cuidadores la desactivación del desfibrilador.

Cuando el generador del DAI alcance el final de su vida útil o requiera explante, no se debe reemplazar automáticamente; esta decisión debe ser compartida[168–172]. Un cardiólogo con experiencia debe someter a los pacientes a una evaluación minuciosa, ya que los objetivos del tratamiento pueden haber cambiado desde el implante (el riesgo de arritmia mortal podría ser menor o mayor que el de muerte no arrítmica). Existe controversia en cuanto a si se debe someter al implante de otro dispositivo a los pacientes cuya FEVI haya mejorado sustancialmente y no hayan requerido tratamiento del dispositivo durante la vida media del DAI[168–172].

6.1.4. *Programación del desfibrilador automático implantable*

Actualmente, tras el implante de un DAI o TRC-D, no se hacen pruebas periódicas de los umbrales de desfibrilación, ya que estas no mejoran la eficacia de las descargas ni reducen las muertes arrítmicas[194]. La programación conservadora con intervalos largos[195] entre la detección y la aplicación de la descarga del DAI reduce sustancialmente el riesgo de descargas inapropiadas o apropiadas pero innecesarias[194,196,197]. Por lo general, en prevención primaria, los desfibriladores se programan para minimizar la estimulación eléctrica (p. ej., estimulación ventricular a demanda en modo VVI con una frecuencia mínima de 40 lpm) y con una zona de tratamiento de la taquicardia > 200 lpm[194,198]. Por último, y especialmente en prevención secundaria, la programación del desfibrilador se debe adaptar a las necesidades específicas de los pacientes.

6.1.5. *Desfibrilador automático subcutáneo o sin electrodos*

Los desfibriladores subcutáneos pueden ser tan efectivos como el DAI convencional y tienen una tasa de complicaciones similar. Aunque inicialmente el riesgo de descargas inapropiadas era más alto, se ha demostrado que, con una selección adecuada de los pacientes, los desfibriladores subcutáneos son no inferiores a los DAI transvenosos[199–202]. Este dispositivo puede ser la opción

preferida para los pacientes con un acceso venoso difícil o que requieran el explante del DAI debido a infección. Se debe seleccionar cuidadosamente a los pacientes, ya que estos desfibriladores no pueden tratar bradiarritmias (excepto estimulación tras un *shock*) y no puede aplicar estimulación eléctrica antitaquicárdica ni TRC. Se esperan nuevos ECDA sobre estos dispositivos y datos a largo plazo sobre su seguridad y su eficacia.

Se puede considerar el uso por un tiempo breve de un desfibrilador externo con capacidad para reconocer e interrumpir las arritmias ventriculares para pacientes seleccionados con IC y riesgo alto de muerte súbita pero que no son candidatos a implante de un DAI[162,175,176,203]. Sin embargo, el estudio VEST no logró demostrar una reducción de las muertes arrítmicas con el desfibrilador externo en pacientes con FEVI ≤ 35% que habían sufrido recientemente un IAM[204].

Para consultar las recomendaciones sobre prescripción e indicaciones del DAI, se refiere al lector a la guía de la ESC/EHRA sobre taquiarritmias ventriculares y muerte súbita[201].

6.2. Terapia de resincronización cardiaca

Recomendaciones sobre la terapia de resincronización cardiaca para pacientes con insuficiencia cardiaca

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]
La TRC está recomendada para pacientes sintomáticos con IC, ritmo sinusal, QRS ≥ 150 ms y con morfología de BRI, FEVI ≤ 35% a pesar del TMO, a efectos de mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad[205–215]	I	A
Para pacientes con IC-FEr que tienen una indicación para marcapasos ventricular y BAV de alto grado, se recomienda la TRC en lugar de marcapasos del VD independientemente de la clase funcional de la NYHA o la amplitud del QRS, a efectos de reducir la morbilidad. Esto incluye a los pacientes con FA[216–219]	I	A
Se debe considerar la TRC para pacientes sintomáticos con IC, en ritmo sinusal con QRS ≥ 150 ms y de morfología sin BRI, con FEVI ≤ 35% a pesar del TMO, a efectos de mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad[205–215]	IIa	B
Se recomienda la TRC para pacientes sintomáticos con IC, en ritmo sinusal con QRS de 130-149 ms y morfología de BRI, con FEVI ≤ 35% a pesar del TMO, a efectos de mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad[211,220]	IIa	B
Se debe considerar la TRC para los pacientes con FEVI ≤ 35% que tienen un marcapasos convencional o un DAI y después sufren un empeoramiento de la IC pese al TMO y tienen un porcentaje alto de estimulación del VD[221]	IIa	B
Se puede considerar la TRC para pacientes sintomáticos con IC, en ritmo sinusal con QRS de 130-149 ms y morfología sin BRI, con FEVI ≤ 35% pese al TMO, para mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad[208,213]	IIb	B
No se recomienda la TRC para pacientes con QRS < 130 ms que no tengan una indicación de marcapasos debido a BAV de grado alto[222–224]	III	A

BAV: bloqueo auriculoventricular; BRI: bloqueo de rama izquierda; DAI: desfibrilador automático implantable; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association;* TMO: tratamiento médico óptimo (tratamientos médicos con recomendación de clase I durante al menos 3 meses); TRC: terapia de resincronización cardiaca; VD: ventrículo derecho.
[a]Clase de recomendación.
[b]Nivel de evidencia.

La TRC reduce la morbimortalidad de pacientes seleccionados[211] y mejora la función cardiaca y la calidad de vida[209,225].

Mientras que los estudios CARE-HF[206,208] y COMPANION[210] compararon la TRC con el tratamiento médico (TM), la mayoría de los estudios compararon TRC-D y DAI y un pequeño número comparó la TRC-D con el MP de apoyo. La prevención de bradicardias mortales puede ser un mecanismo importante del beneficio de compartido por todos los dispositivos de estimulación eléctrica. En la fase inicial del estudio CARE-HF, el 25% de los pacientes tenían una frecuencia cardiaca en reposo ≤ 60 lpm[206,208,209]. Si la prevención de la bradicardia es importante, el efecto de la TRC parecerá mayor en los estudios cuyos grupos de control no emplean ningún dispositivo. No obstante, en el 35% de los pacientes del estudio MADIT-II fallecidos con un DAI, la muerte fue súbita pese a estar protegidos contra bradicardias y taquiarritmias[226].

En la mayoría de los estudios sobre TRC se especificó que la FEVI debía ser ≤ 35%, pero los estudios RAFT[212] y MADIT-CRT[213,214] especificaron una FEVI ≤ 30%; el estudio REVERSE[207,215,227], ≤ 40% y el BLOCK-HF[216], ≤ 50%. Los pacientes con FEVI del 35-40% aleatorizados son relativamente pocos, pero un metanálisis de datos de pacientes individuales mostró que el efecto de la TRC no es menor en este grupo[211].

La evaluación de la «respuesta» a la TRC es compleja. Muchos pacientes que no parecen responder favorablemente a la TRC en cuanto a los síntomas y la función del VI podrían tener beneficios en la mortalidad. Varias características predicen la reducción de la morbimortalidad, y el grado de remodelado inverso es uno de los más importantes mecanismos de acción de la TRC. Los pacientes con IC-FEr de etiología isquémica tienen menos mejoría de la función del VI por el tejido cicatricial miocárdico, donde es menos probable un remodelado favorable[228]. Sin embargo, las mujeres tienen más probabilidades que los varones de responder al tratamiento, posiblemente debido al menor tamaño del cuerpo y el corazón[220,224,229]. La amplitud del complejo QRS predice la respuesta a la TRC y fue uno de los criterios de inclusión de todos los estudios aleatorizados[211], pero la morfología del QRS también se ha relacionado con una respuesta positiva a la TRC. Varios estudios han mostrado que los pacientes con morfología de bloqueo de rama izquierda (BRI) son más propensos a responder favorablemente a la TRC, mientras que hay más incertidumbre respecto a los pacientes con morfologías diferentes del BRI[230]. Este último grupo no está suficientemente representado en los grandes estudios sobre TRC[206,210,213]. Sin embargo, los pacientes con morfología de BRI suelen tener mayor duración del QRS, y actualmente se debate si la duración o la morfología del QRS son el predictor principal de una respuesta favorable a la TRC. Los resultados de 2 metanálisis de datos de pacientes individuales indican que, después de tener en cuenta la duración del QRS, quedan pocas pruebas de que la morfología del QRS o la etiología de la enfermedad puedan influir en el efecto de la TRC en la morbimortalidad[211,220]. Además, ninguno de los estudios más importantes seleccionó a pacientes según la morfología del QRS, el sexo o la etiología isquémica ni tenía suficiente potencia estadística para el análisis de subgrupos.

El Echo-CRT trial[222,223] y un metanálisis de datos de pacientes individuales[213] indican que la TRC podría ser perjudicial si el QRS es < 130 ms, por lo que no se recomienda la TRC en estos casos. Si un paciente programado para implante de DAI se encuentra en ritmo sinusal con BRI, se debe considerar la TRC-D con QRS 130-149 ms y está recomendada si el QRS es ≥ 150 ms. Sin embargo, la práctica clínica en distintos países es muy variada y, si la razón principal de la TRC es el alivio de los síntomas, el médico debe decidir si implanta TRC-MP o TRC-D, lo que considere más adecuado. El único estudio aleatorizado que comparó la TRC-MP con la TRC-D[210] no logró demostrar diferencia alguna en la

morbimortalidad entre ambas técnicas (aunque el estudio no tenía suficiente potencia para detectar esta diferencia). Un análisis de subgrupos del estudio DANISH, que incluyó a pacientes con miocardiopatía no isquémica —el 58% tratados con TRC— no demostró la inferioridad de la TRC-MP frente a la TRC-D[166,167].

Cuando la FEVI está reducida, la estimulación eléctrica del VD puede exacerbar la disincronía cardiaca. Esto se puede prevenir mediante TRC, que mejora los resultados de los pacientes[216–218,231]. Sin embargo, no se observó ninguna diferencia entre la TRC y la estimulación eléctrica del VD en un análisis de subgrupos del estudio RAFT[212]. En suma, se recomienda la TRC, más que la estimulación eléctrica del VD, para los pacientes con IC-FEr en cualquier clase funcional (NYHA) que tengan indicada la estimulación eléctrica ventricular para reducir la morbilidad, aunque no se ha observado un efecto claro en la mortalidad. Se debe considerar la TRC para los pacientes con IC-FEr a los que se ha implantado un marcapasos convencional o un DAI y después sufren un deterioro de la IC con un porcentaje alto de estimulación eléctrica pese al TMO.

Solo 2 estudios pequeños compararon el tratamiento farmacológico con la TRC en pacientes con FA, pero los resultados son conflictivos. Varios estudios indican que la TRC es superior a la estimulación eléctrica del VD en pacientes sometidos a ablación del nódulo auriculoventricular (NAV)[217,218,231]. Sin embargo, la FA no es una indicación para llevar a cabo la ablación en pacientes tratados con TRC, a excepción de algunos casos raros en los que persiste una frecuencia ventricular excesivamente alta pese al intento de controlar la frecuencia mediante tratamiento farmacológico. Un análisis de subgrupos del estudio RAFT no mostró beneficio de la TRC-D comparada con el DAI, aunque menos de la mitad de los pacientes tenían una captura biventricular > 90%[219]. Dada la falta de evidencia de la eficacia de la TRC en pacientes con FA, sería razonable tratar con estimulación biventricular a determinados pacientes, especialmente aquellos con QRS ≥ 150 ms, siempre que sea posible.

Los datos de estudios observacionales indican que, cuando la captura biventricular es < 98%, el pronóstico de los pacientes sometidos a TRC es menos favorable[218,232]. No está claro si esta asociación refleja una pérdida de resincronización (que se puede remediar con la programación del dispositivo), una inadecuada posición del electrodo del VI o una mayor dificultad para la estimulación eléctrica del miocardio enfermo. Esta observación no se ha confirmado en ningún estudio aleatorizado.

En estudios más antiguos no se demostró la utilidad de las pruebas de imagen de disincronía para la selección de pacientes para TRC[233]. Un estudio reciente indica que 2 nuevos marcadores (balanceo apical y destello septal) se asocian con la respuesta a la TRC, aunque estos marcadores no se han probado como criterios de selección o subgrupo preespecificado en ensayos aleatorizados[234]. Los pacientes con cicatrices extensas en el tejido miocárdico tienen menos probabilidades de que la TRC mejore la función del VI, pero esto se puede aplicar a cualquier tratamiento para la IC-FEr y no permite predecir de manera fiable un menor beneficio clínico. Los umbrales de estimulación eléctrica son más altos en el miocardio cicatricial y, siempre que sea posible, se debe evitar esa región para la colocación del electrodo[235,236]. Aunque los pacientes con cicatrices extensas tienen intrínsecamente un peor pronóstico, hay pocas pruebas de que obtengan menos beneficio pronóstico de la TRC[211].

No está claro si es útil intentar optimizar los intervalos AV o VV tras el implante aplicando criterios ecocardiográficos o electrocardiográficos, o la respuesta de la PA, pero se puede considerar para pacientes que no hayan respondido adecuadamente a la TRC[237,238]. Otras opciones que se pueden considerar para optimizar la respuesta a la TRC se describen en un artículo recientemente publicado[239].

Después del implante de TRC, se recomienda revisar el tratamiento diurético, ya que podría ser necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Además, la TRC podría brindar la oportunidad de mejorar el tratamiento farmacológico de la IC-FEr[240].

Se remite al lector a la guía sobre marcapasos y TRC donde se encuentran las recomendaciones sobre los procedimiento de implante de dispositivos[240a].

6.3. Otros dispositivos en investigación

La modulación de la contractilidad cardiaca, que se ha probado en pacientes con IC y NYHA III-IV, FEVI ≥ 25 ≤45% y QRS < 130 ms, se asoció con una pequeña mejora de la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida[241,242].

Los dispositivos que modifican la actividad del sistema nervioso autónomo, como la activación barorrefleja[243,244], también mostraron alguna mejora en la tolerancia al esfuerzo y la calidad de vida. Sin embargo, la evidencia disponible se considera insuficiente para establecer recomendaciones específicas sobre estos y otros dispositivos eléctricos implantables para reducir la mortalidad o las hospitalizaciones (véase la sección 16. Lagunas en la evidencia).

7. INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN LIGERAMENTE REDUCIDA

7.1. Diagnóstico de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida

El diagnóstico de la IC-FElr requiere que haya síntomas y signos de IC y una FEVI ligeramente reducida (41-49%). Las altas concentraciones de PN (BNP ≥ 35 pg/ml o NT-proBNP ≥ 125 pg/ml) y otra evidencia de enfermedad estructural (tamaño aumentado de la AI, hipertrofia del VI o mediciones ecocardiográficas del llenado del VI) hacen que el diagnóstico sea más probable, pero no son imprescindibles si hay certeza sobre la medición de la FEVI.

En la figura 1 se encuentra un algoritmo para el diagnóstico de la IC-FElr. Las pruebas para determinar la etiología subyacente se recogen en la tabla 5 (pruebas diagnósticas independientemente de la FEVI).

7.2. Características clínicas de los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección ligeramente reducida

En la IC, las distintas categorías de FEVI comparten características clínicas, factores de riesgo, patrones de remodelado cardiaco y resultados. Como promedio, los pacientes con IC-FElr presentan características más similares a la IC-FEr que a la IC-FEc, en cuanto a que más frecuentemente son varones, jóvenes y con más probabilidades de EC (50-60%)[38,42,43], y tienen menos probabilidades de FA y comorbilidades no cardiacas (tabla 10 del material adicional). Sin embargo, los pacientes ambulatorios con IC-FElr tienen menos mortalidad, al igual que los pacientes con IC-FEc.

Entre los pacientes con IC-FElr se puede incluir a aquellos cuya FEVI ha mejorado desde ≤ 40% o ha disminuido desde ≥ 50%[50].

7.3. Tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección ligeramente reducida

Como en otras formas de la IC, se debe administrar diuréticos para controlar la congestión. No hay ECDA prospectivos exclusivamente con pacientes con IC-FElr (tabla 11 del material

adicional). Se puede extraer algunos datos de análisis de subgrupos de estudios sobre IC-FEc, pero ninguno de ellos logró el objetivo principal. Aunque actualmente no pueden establecerse recomendaciones firmes sobre tratamientos específicos, la guía incluye algunas recomendaciones para guiar el tratamiento de este grupo de pacientes.

Tratamientos farmacológicos que tener en consideración para pacientes con insuficiencia cardiaca (NYHA II-IV) y fracción de eyección ligeramente reducida

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]
Para los pacientes con IC-FElr y congestión, se recomienda el tratamiento diurético para aliviar síntomas y signos[137]	I	C
Para los pacientes con IC-FElr, se puede considerar un IECA a efectos de reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte[11]	IIb	C
Para los pacientes con IC-FElr, se puede considerar un ARA-II a efectos de reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte[245]	IIb	C
Para los pacientes con IC-FElr, se puede considerar un bloqueador beta a efectos de reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte[12,119]	IIb	C
Para los pacientes con IC-FElr, se puede considerar un ARM a efectos de reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte[246]	IIb	C
Para los pacientes con IC-FElr, se puede considerar el sacubitrilo-valsartán a efectos de reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte[13,247]	IIb	C

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralcortidoides; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FElr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*.
[a]Clase de recomendación.
[b]Nivel de evidencia.

7.3.1. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

No hay estudios específicos sobre los IECA en pacientes con IC-FElr. Aunque el estudio PEP-CHF incluyó a pacientes con IC-FEc y FEVI > 40%, no reportó resultados según la FEVI[11].

No obstante, muchos de los pacientes con IC-FElr también sufren EC, hipertensión o disfunción sistólica del VI, por lo que están en tratamiento con un IECA.

En consecuencia, se puede considerar los IECA para los pacientes con IC-FElr.

7.3.2. Antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II

No hay estudios específicos sobre los ARA-II para pacientes con IC-FElr. El estudio CHARM-Preserved no obtuvo resultados significativos en la variable principal de muerte cardiovascular u hospitalizaciones[245], pero un análisis retrospectivo mostró una reducción del número de pacientes con IC-FElr hospitalizados por IC que recibieron tratamiento con candesartán (con tendencias similares para la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa)[8]. Además, en un análisis de las complicaciones recurrentes, se observó una reducción de las hospitalizaciones por IC en toda la cohorte del estudio CHARM-Preserved, incluidos los pacientes con IC-FElr[248].

Al igual que en el caso de los IECA, muchos pacientes con IC-FElr reciben tratamiento con un ARA-II para otras indicaciones cardiovasculares, de modo que se puede considerar estos fármacos para los pacientes con IC-FElr.

7.3.3. Bloqueadores beta

No hay estudios específicos sobre los BB para pacientes con IC-FElr. Un metanálisis de datos de pacientes individuales de los estudios más importantes sobre BB mostró reducciones similares de muerte cardiovascular y por cualquier causa (del 50%) entre los pacientes en ritmo sinusal con IC-FEr o IC-FElr[12]. Este metanálisis incluyó el estudio SENIORS, en el que el nebivolol redujo la variable combinada de muerte por cualquier causa o ingresos por causas cardiovasculares en toda la población del estudio. No se observó ninguna interacción entre la FEVI (el 35% de los pacientes tenían la FEVI en un 35-50%) y el efecto del nebivolol en la variable principal[119,249]. Numerosos pacientes con IC-FElr pueden tener otra indicación cardiovascular para el tratamiento con un BB, como FA o angina. Por lo tanto, se puede considerar estos fármacos para los pacientes con IC-FElr.

7.3.4. Antagonistas del receptor de mineralcorticoides

No se han hecho estudios específicos sobre los ARM en la IC-FElr. En un análisis retrospectivo del estudio TOPCAT, que incluyó a pacientes con FEVI ≥ 45%[9], la espironolactona redujo las hospitalizaciones por IC de los pacientes con FEVI < 55%. Se observó una tendencia similar en la mortalidad cardiovascular, pero no por cualquier causa.

Se puede considerar el tratamiento con un ARM para los pacientes con IC-FElr.

7.3.5. Inhibidor de la neprilisina y el receptor de la angiotensina

No se ha hecho ningún estudio específico sobre los INRA en la IC-FElr. En el estudio PARAGON-HF, que incluyó a pacientes con FEVI ≥ 45%, se observó una interacción significativa del efecto del tratamiento en la FE, aunque el estudio no obtuvo resultados significativos en la variable principal de valoración. Comparado con valsartán, el sacubitrilo-valsartán redujo en un 22% la variable primaria compuesta de muerte cardiovascular y el total de las hospitalizaciones por IC de los pacientes con una FE inferior o igual a la media del 57%[13]. Los datos de un análisis combinado de los estudios PARADIGM-HF y PARAGON-HF muestran que el sacubitrilo-valsartán, comparado con otros inhibidores del SRAA, tiene un efecto beneficioso, especialmente en hospitalización por IC de los pacientes con IC-FElr[247].

Se puede considerar el tratamiento con un INRA para los pacientes con IC-FElr.

7.3.6. Otros fármacos

En el estudio DIG[10] se observó una tendencia a menos hospitalizaciones por IC en los pacientes con IC-FElr en ritmo sinusal asignados a tratamiento con digoxina, pero no se observó una reducción de la mortalidad y hubo un exceso de muertes cardiovasculares. No hay suficientes datos para recomendarla.

Tampoco hay datos suficientes sobre la ivabradina en la IC-FElr que permitan extraer conclusiones.

7.3.7. Dispositivos

Mientras que análisis retrospectivos de los estudios más importantes sobre la TRC indican que este tratamiento puede

ser beneficioso para los pacientes con FEVI > 35%, los estudios sobre TRC para pacientes con IC-FElr se abandonaron prematuramente por el insuficiente número de pacientes reclutados[250]. No hay estudios relevantes sobre DAI en prevención primaria de arritmias ventriculares en la IC-FElr, y los estudios llevados a cabo hace más de 20 años no mostraron beneficio alguno del implante de DAI para la prevención secundaria de las arritmias ventriculares en la IC-FElr.

No hay datos suficientes para recomendar el tratamiento con TRC o DAI para los pacientes con IC-FElr.

El implante de un dispositivo de descompresión interauricular *(shunt)* se demostró seguro en pacientes con FEVI ≥ 40%. Se esperan los resultados de un estudio de mayor tamaño para establecer recomendaciones sobre este dispositivo en la IC-FEc o la IC-FEr[251].

8. INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN CONSERVADA

8.1. Antecedentes de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada

En esta guía se abordan los cambios históricos de la nomenclatura y la falta de consenso sobre los valores de corte óptimos de la FEVI para definir al grupo de pacientes con IC y sin una FEVI claramente reducida. El término «conservada» se propuso originalmente en el estudio CHARM sobre el tratamiento de la IC con candesartán para referirse a los pacientes con una FE que no era claramente «reducida» ni completamente «normal» (> 40%)[252]. Aunque en la guía vigente la FEVI del 41-49% sirve para designar a los pacientes con IC-FElr, sigue abierto el debate sobre qué constituye una FE «ligeramente reducida», qué valores de corte se debería aplicar y si estos son diferentes para varones y mujeres[14,253]. Según la EACVI, la disfunción sistólica se define como una FE < 52% en varones y < 54% en mujeres[16].

Se ha considerado también si la IC con una FE más alta se debe designar como IC con FE «normal»[14,254]. Sin embargo, dada la variabilidad de las mediciones ecocardiográficas de la FEVI, las dificultades para interpretar la FEVI determinada mediante distintas modalidades de imagen y la controversia sobre el valor de corte para definir una FEVI «normal» —que puede variar no solo con el sexo, sino también con otros factores como la edad y el origen étnico[255]—, esta guía mantiene la denominación IC-FEc con un valor de corte de FEVI del 50%. Además, hay que recordar que la FEVI es una variable continua con una distribución normal en la población general, de modo que los valores de corte empleados en las definiciones son arbitrarios. Asimismo, mientras que el valor de corte para definir una FEVI «normal» suele ser > 50%, en caso de ser muy alta (> 65-70%), se debe investigar posibles afecciones como amiloidosis cardiaca o miocardiopatía hipertrófica, en las que una FE muy superior a lo normal puede producirse por una disminución del volumen telediastólico del VI (denominador de la FE)[256,257].

8.2. Características clínicas de los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección conservada

La IC-FEc se diferencia de la IC-FEr y la IC-FElr en que los pacientes son más mayores y más frecuentemente mujeres. La FA, la ERC y las comorbilidades no cardiovasculares suelen ser más comunes en los pacientes con IC-FEc que con IC-FEr[258].

Numerosas causas pueden producir IC-FEc (tabla 5). La fisiopatología de los síndromes de IC-FEc es diferente y requiere distintas terapias. Los signos de alarma de la presencia de amiloidosis cardiaca son una PA más baja de lo normal en pacientes con antecedentes de hipertensión, intolerancia al tratamiento con BB o IECA, antecedente de síndrome del túnel carpiano bilateral, bajo voltaje en el ECG y ciertas características ecocardiográficas como el engrosamiento del septo, la pared posterior o el VD, aurículas dilatadas, derrame pericárdico pequeño o engrosamiento valvular (para más información, consulte la sección 14.2 sobre miocardiopatías). Además, es importante descartar otras entidades que pueden semejar la IC-FEc, como neumopatías, anemia, obesidad y deterioro físico. La declaración de posición de la ESC/HFA proporciona más información sobre la IC-FEc[259].

8.3. Diagnóstico de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada

El diagnóstico de la IC-FEc sigue siendo complejo. Varias sociedades científicas y ensayos clínicos han propuesto criterios diagnósticos[260] cuyas sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la IC-FEc varían ampliamente. Recientemente se han propuesto 2 algoritmos diagnósticos basados en escalas (H_2FPEF y HFA-PEFF)[259,261], y aunque se han probado en varios estudios y cohortes observacionales, su utilidad diagnóstica es variable[262–269].

Ambas escalas confieren una probabilidad intermedia de IC-FEc a una proporción alta de pacientes que, por lo tanto, requieren pruebas diagnósticas adicionales. Dependiendo de la escala que se use, diferentes pacientes son referidos para pruebas diagnósticas adicionales o se les diagnostica IC-FEc. Además, las pruebas especializadas que se recomiendan en algunos algoritmos diagnósticos no están disponibles en todos los centros, lo cual limita la aplicación clínica de las escalas y confirma la dificultad del diagnóstico de la IC-FEc[267].

Para facilitar una aplicación clínica generalizada, esta guía recomienda una estrategia pragmática simplificada que recoge los componentes principales de los criterios diagnósticos anteriores y destaca las variables más empleadas y disponibles en la práctica clínica. Se ha demostrado que los valores de corte de algunas de estas variables, particularmente la dimensión de la AI (índice del volumen auricular izquierdo > 32 ml/m^2), la velocidad mitral E > 90 cm/s, la velocidad septal e' < 9 cm/s y el cociente E/e' > 9, son puntos de corte fundamentales a partir de los cuales aumenta el riesgo de mortalidad, lo que destaca su valor[270]. Esta recomendación concuerda con el documento de consenso de la HFA que propone una estrategia diagnóstica simplificada, y no un nuevo algoritmo o escala diagnóstica. Los profesionales con acceso a técnicas avanzadas pueden encontrar información adicional en el esquema diagnóstico completo recomendado por la HFA[259].

La estrategia diagnóstica simplificada comienza con la evaluación de la probabilidad pretest (véase las características clínicas expuestas anteriormente). El diagnóstico debe incluir los siguientes componentes:

- Síntomas y signos de IC.
- FEVI ≥ 50%*.
- Datos objetivos de alteraciones cardiacas estructurales o funcionales, compatibles con disfunción diastólica del VI o presiones de llenado del VI elevadas, como las altas concentraciones de PN (tabla 9).

*A los pacientes con antecedentes de FEVI manifiestamente reducida (≤ 40%) que después presentan una FEVI ≥ 50% se les debe considerar con IC-FEr recuperada o «IC con FEVI mejorada», más que IC-FEc. Se recomienda continuar el tratamiento de la IC-FEr[271] para estos pacientes. Se desconoce si es beneficioso iniciar el tratamiento de la IC para pacientes con una FEVI recuperada. Los pacientes con IC-FEc suelen tener una FEVI que se mantiene

Tabla 9
Evidencia objetiva de alteraciones cardiacas estructurales, funcionales y serológicas compatibles con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo con presiones de llenado elevadas

Parámetros[a]	Umbrales	Comentarios
Índice de masa del VI; grosor relativo de la pared	$\geq$ 95 g/m^2 (mujeres), $\geq$ 115 g/m^2 (varones); > 0,42	Aunque el remodelado concéntrico o la hipertrofia del VI respaldan el diagnóstico de IC-FEc, la ausencia de hipertrofia no lo excluye
Índice de volumen auricular izquierdo[a]	> 34 ml/m^2 en RS	En ausencia de FA o valvulopatía, la dilatación de la AI refleja la elevación crónica de la presión de llenado del VI (en presencia de FA, el umbral es > 40 ml/m^2)
E/e' en reposo[a]	> 9	Sensibilidad del 78% y especificidad del 59% para determinar IC-FEc en pruebas invasivas de estrés, aunque la precisión diagnóstica ha variado. Un umbral de 13 tuvo menos sensibilidad (46%) pero mayor especificidad (86%)[71,259,274]
NT-proBNP; BNP	> 125 (RS) o > 365 (FA) pg/ml; > 35 (RS) o > 105 (FA) pg/ml	Hasta un 20% de los pacientes con diagnóstico de IC-FEc confirmado mediante pruebas invasivas tienen los PN por debajo de los umbrales diagnósticos, especialmente en presencia de obesidad
Presión arterial pulmonar; velocidad del chorro en la IT en reposo[a]	> 35 mmHg; > 2,8 m/s	Sensibilidad del 54% y especificidad del 85% para detectar IC-FEc mediante pruebas invasivas de estrés[259,261]

BNP: péptido natriurético de tipo B; E/e': velocidad temprana de llenado en Doppler transmitral/velocidad temprana de relajación en Doppler tisular; FA: fibrilación auricular; IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IT: insuficiencia tricuspídea; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral; PN: péptido natriurético; RS: ritmo sinusal; VI: ventrículo izquierdo.
A mayor número de alteraciones, mayor es la probabilidad de IC-FEc.
[a]La tabla solo recoge los índices más utilizados; para los menos habituales, se refiere al lector al documento de consenso de la ESC/HFA[259].

estable[272]. Sin embargo, alrededor de un tercio de los pacientes que tienen indicado repetir la ecocardiografía durante el seguimiento tienen una disminución de la FEVI[273].

En caso de FA, el umbral del índice de volumen auricular izquierdo es > 40 ml/m^2. Los umbrales para la prueba de estrés son un E/e' $\geq$ 15 o una velocidad de regurgitación tricuspídea > 3,4 m/s durante estrés máximo[275]. Un *strain* longitudinal global del VI < 16% tiene una sensibilidad del 62% y una especificidad del 56% para el diagnóstico de la IC-FEc mediante pruebas invasivas[261].

En los casos de diagnóstico incierto, la estrategia diagnóstica debe incluir pruebas confirmatorias adicionales, como la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (para confirmar una reducción de la capacidad de esfuerzo e identificar la causa de la disnea), pruebas de estrés y pruebas hemodinámicas invasivas[259].

Si los resultados de la ecocardiografía en reposo y los marcadores de laboratorio no son concluyentes, se recomienda hacer una prueba de estrés diastólico[259,274]. El diagnóstico de IC-FEc se puede confirmar mediante técnicas invasivas para determinar parámetros hemodinámicos durante el ejercicio. La determinación invasiva de una presión de enclavamiento pulmonar (PCWP) $\geq$ 15 mmHg en reposo o $\geq$ 25 mmHg durante el ejercicio o una presión telediastólica del VI $\geq$ 16 mmHg en reposo se consideran diagnósticas[266]. En lugar de un valor de corte para la PCWP durante el ejercicio, algunos han usado un índice de PCWP y gasto cardiaco para el diagnóstico invasivo de la IC-FEc[260,276]. Dado que las pruebas hemodinámicas invasivas no están disponibles en muchos centros en todo el mundo y que estas se asocian con riesgos, se limitan al ámbito de la investigación. Debido a que no hay tratamientos modificadores de la enfermedad, esta guía no recomienda pruebas diagnósticas estándar para todos los pacientes, sino que hace hincapié en que, cuanto mayor sea el número de marcadores no invasivos de presiones elevadas de llenado del VI (tabla 9), mayor es la probabilidad de diagnóstico de IC-FEc.

8.4. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada

Hasta la fecha, no se ha demostrado de manera convincente una reducción de la morbimortalidad de los pacientes con IC-FEc con ningún tratamiento, aunque se han observado mejorías para algunos fenotipos de pacientes incluidos en la categoría general de la IC-FEc. Ningún estudio importante sobre la IC-FEc ha alcanzado su variable principal de valoración, entre ellos los estudios PEP-CHF (perindoprilo)[277], CHARM-Preserved (candesartán)[245], I-PRESERVE (irbesartán)[278], TOPCAT (espironolactona)[246], DIG-Preserved (digoxina)[279] y PARAGON-HF (sacubitrilo-valsartán)[13] (véase la tabla 12 del material adicional para más información sobre estos y otros estudios). El candesartán y la espironolactona redujeron las hospitalizaciones por IC y se observó una tendencia a menos hospitalizaciones con sacubitrilo-valsartán pero, dado que en estos estudios los resultados de las variables principales no fueron significativos, estos hallazgos solo son generadores de hipótesis. Aunque el nebivolol redujo significativamente la variable combinada de mortalidad por cualquier causa o ingreso por causas cardiovasculares en el estudio SENIORS, solo incluyó a un 15% de pacientes con FEVI > 50%[119,249]. Los estudios sobre la vía del óxido nítrico y el monofosfato de guanosina cíclico no han logrado demostrar una mejoría de la capacidad de ejercicio o de la calidad de vida en la IC-FEc, entre ellos los estudios NEAT-HFpEF[280], INDIE-HFpEF[281], VITALITY-HFpEF[282] y CAPACITY-HFpEF (praliciguat)[283].

Pese a la falta de evidencia sobre tratamientos específicos modificadores de la IC-FEc y dado que la gran mayoría de los pacientes con IC-FEc tienen también hipertensión o EC subyacentes, muchos de estos pacientes reciben tratamiento con IECA o ARA-II, BB o ARM. En la fase inicial del estudio PARAGON-HF, más del 86% de los pacientes estaban tratados con un IECA o ARA-II, el 80% con un BB y más del 24% con un ARM[13].

El Grupo de Trabajo reconoce que en el momento de publicación de esta guía las opciones de tratamiento para la IC-FEc están en revisión. La FDA ha aprobado el sacubitrilo-valsartán y la espironolactona para pacientes con una FEVI «inferior a lo normal», lo cual incluye a pacientes con IC-FElr o IC-FEc. En cuanto al sacubitrilo-valsartán, esta decisión está basada en el análisis de subgrupos del estudio PARAGON-HF, que mostró una reducción de las hospitalizaciones por IC de los pacientes con FEVI < 57%, y en un metanálisis de los estudios PARADIGM-HF y PARAGON-HF, en los que se observó una reducción de la muerte cardiovascular y las hospitalizaciones por IC entre los pacientes con FEVI en la franja

Tabla 10
Factores de riesgo de insuficiencia cardiaca y posibles acciones para corregirlos

Factores de riesgo de insuficiencia cardiaca	Estrategias preventivas
Sedentarismo	Actividad física regular
Tabaquismo	Dejar de fumar
Obesidad	Actividad física y dieta saludable
Consumo excesivo de alcohol[286]	Población general: la abstinencia o el consumo muy moderado son beneficiosos. Los pacientes con miocardiopatía inducida por el alcohol deben abstenerse
Influenza	Vacunación
Microbios (*Trypanosoma cruzi, estreptococos*)	Diagnóstico precoz y tratamiento específico
Fármacos cardiotóxicos (p. ej., antraciclinas)	Monitorización de la función cardiaca y los efectos secundarios, adaptación de la dosis, cambio de quimioterapia
Radiación torácica	Monitorización de la función cardiaca y los efectos secundarios, adaptación de la dosis
Hipertensión	Cambios en el estilo de vida, tratamiento antihipertensivo
Dislipemia	Dieta saludable, estatinas
Diabetes mellitus	Actividad física, dieta saludable, iSGLT2
Enfermedad coronaria	Cambios en el estilo de vida, estatinas

iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

inferior a la normal[247]. En relación con la espironolactona, el subgrupo de pacientes del estudio TOPCAT reclutados en América tuvo una reducción significativa de la variable principal de muerte cardiovascular y hospitalización por IC, y en un análisis posterior basado en la FE se observó una reducción significativa de la variable principal en los pacientes con FEVI < 55%[9,247]. Actualmente están en curso estudios sobre los iSGLT2 que podrían llevar en el futuro a una redefinición de la IC-FEc que tendría implicaciones terapéuticas.

Dado que no se puede establecer recomendaciones sobre tratamientos modificadores de la enfermedad, el tratamiento debe estar dirigido a reducir los síntomas de congestión mediante diuréticos. Son preferibles los diuréticos del asa, pero las tiacidas pueden ser útiles para el tratamiento de la hipertensión. Para los pacientes obesos, la pérdida de peso y el ejercicio pueden ayudar a mejorar los síntomas y la capacidad funcional, por lo que se deben considerar para algunos pacientes[284,285].

En la IC-FEc es importante identificar y tratar los factores de riesgo subyacentes, la etiología y las comorbilidades como la hipertensión (sección 12.4), la EC (sección 12.2), la amiloidosis (sección 14.6), la FA (sección 12.1.1) y las valvulopatías (sección 12.3). Sin duda, el tratamiento de los fenotipos subyacentes del síndrome de IC-FEc mejora los resultados.

Recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección conservada

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]
Se recomienda el cribado y el tratamiento de etiologías y comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares de los pacientes con IC-FEc (véase las correspondientes secciones en la guía)	I	C
Se recomienda el tratamiento diurético de los pacientes con congestión para aliviar los síntomas y signos de IC-FEc[137]	I	C

IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada.
[a]Clase de recomendación.
[b]Nivel de evidencia.

Recomendaciones sobre la prevención primaria de la insuficiencia cardiaca para pacientes con factores de riesgo

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]
Se recomienda el tratamiento de la hipertensión para prevenir o retrasar el desarrollo de IC y prevenir las hospitalizaciones por IC[287–290]	I	A
Se recomienda el tratamiento con estatinas para pacientes con riesgo alto o enfermedad cardiovascular confirmada para prevenir o retrasar el desarrollo de IC y prevenir las hospitalizaciones por IC[291,292]	I	A
Los inhibidores del SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina, sotagliflozina) están recomendados para los pacientes con diabetes y riesgo alto o enfermedad cardiovascular confirmada para prevenir las hospitalizaciones por IC[293–297]	I	A
Se recomienda asesorar a los pacientes sobre los efectos nocivos del sedentarismo, la obesidad, el tabaquismo y la ingesta excesiva de alcohol a efectos de prevenir o retrasar el desarrollo de IC[298–302]	I	C

IC: insuficiencia cardiaca; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.
[a]Clase de recomendación.
[b]Nivel de evidencia.

9. ATENCIÓN EN EQUIPOS MULTIDISCIPLINARIOS PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA

9.1. Prevención de la insuficiencia cardiaca

La tabla 10 resume consejos de carácter general sobre los factores de riesgo de IC (véase la figura 1 del material adicional) y estrategias para prevenir la IC en las fases iniciales de la enfermedad cardiovascular.

Se sabe que, además de optimizar el tratamiento con fármacos y dispositivos, se debe prestar atención al modo en que se proporcionan cuidados médicos a los pacientes con IC. La *Heart*

Failure Association de la ESC ha publicado varias declaraciones de posición sobre intervenciones no farmacológicas, planificación del alta y estándares de atención de los pacientes con IC[303–305], y destaca también la necesidad de cardiólogos y personal de enfermería especializados en IC para proporcionar dichos cuidados. Los componentes específicos del currículo para el entrenamiento de estos profesionales están disponibles y se pueden adaptar para su implementación en cada país[306,307]. Esta sección se centra en áreas en las que se pueden establecer recomendaciones basadas en la evidencia: equipo multidisciplinario para el tratamiento de la IC, recomendaciones sobre el estilo de vida, entrenamiento físico, seguimiento y monitorización.

9.2. Equipo multidisciplinario para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica

9.2.1. Modelos de atención médica

Con el objetivo de reducir las hospitalizaciones y la mortalidad, en la edición anterior de la guía[1] se recomendaban los programas de atención multidisciplinaria para proporcionar a los pacientes las pruebas diagnósticas necesarias, un diagnóstico preciso, tratamientos basados en la evidencia y la formación y el seguimiento adecuados. La implementación óptima de estos programas requiere un equipo multidisciplinario que participe en todo el curso de la IC, desde su presentación, en los episodios críticos y los periodos de aparente estabilidad hasta las fases terminales[303]. Desde la edición de 2016, se han publicado nuevos estudios que subrayan la necesidad de un abordaje multidisciplinario y aportan información sobre cómo proporcionar cuidados médicos.

Un metanálisis en red de 53 estudios aleatorizados publicado en 2017 mostró que, frente a la atención convencional, tanto el abordaje de la enfermedad en consulta clínica como la atención domiciliaria por personal de enfermería redujeron la mortalidad por cualquier causa, y la atención domiciliaria es la más efectiva[308]. En un metanálisis de datos de pacientes individuales de 20 estudios que incluyeron a 5.624 pacientes, se observó que las intervenciones sobre autocuidados para pacientes con IC mejoraron los resultados, pese a la heterogeneidad de intensidades, contenidos y personal que llevó a cabo dichas intervenciones[309].

Los componentes del abordaje multidisciplinario varían y pueden aplicarse distintos modelos de servicio, como un servicio basado en consulta clínica (atención primaria, secundaria o terciaria), programas de atención domiciliaria, gestión de casos o modelos híbridos. Los componentes de los servicios varían; p. ej., algunos programas utilizan la telemonitorización a escala local, regional o nacional. No se ha demostrado de forma consistente la superioridad de un modelo de servicio frente a otros[310]. Mientras que las consultas domiciliarias y ambulatorias reducen los ingresos y la mortalidad por cualquier causa, los programas formativos por sí solos no[308,309]. El abordaje multidisciplinario debe estar centrado en el paciente y seguir un enfoque holístico, más que dirigirse exclusivamente al tratamiento de la IC; el tratamiento de comorbilidades, como arritmias, hipertensión, diabetes, disfunción renal y depresión, mejora el bienestar y los autocuidados del paciente y conlleva mejores resultados[309,311]. La organización de un programa de atención multidisciplinaria debe adaptarse al sistema de salud, los recursos disponibles (infraestructura, servicios, personal y financiación), las políticas administrativas y las necesidades de los pacientes.

Numerosos pacientes con IC pueden beneficiarse de la atención paliativa y de apoyo integradas precozmente en los cuidados proporcionados por los miembros del equipo multidisciplinario de IC[312,313]. Se debe planificar este tipo de cuidados para todo paciente con IC, cualquiera sea la fase de la enfermedad en que se encuentre. Los pacientes en fases avanzadas de IC y aquellos para quienes se considere la asistencia circulatoria mecánica o el trasplante cardiaco deben tener por protocolo una consulta de atención paliativa antes de tales intervenciones (véase la sección 10.2.4).

9.2.2. Características y componentes de los programas para el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia cardiaca

Los estudios clínicos han incluido intervenciones complejas o combinadas que dificultan la determinación de la eficiencia y la eficacia de cada componente específico. La tabla 11 presenta una perspectiva general de las características y componentes más importantes que hay que tener en cuenta en los programas de atención multidisciplinaria.

Intervenciones multidisciplinarias recomendadas para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]
Se recomienda incluir a los pacientes con IC en un programa de atención multidisciplinaria para reducir el riesgo de hospitalización por IC y la mortalidad[309,314,315,316]	I	A
Se recomiendan las estrategias de autocuidados para reducir el riesgo de hospitalización por IC y la mortalidad[309]	I	A
Se recomiendan los programas de atención domiciliaria y ambulatoria para reducir el riesgo de hospitalización por IC y la mortalidad[310,317]	I	A
Se debe considerar la inmunización contra la gripe y la enfermedad neumocócica para prevenir las hospitalizaciones por IC[315,316]	IIa	B

IC: insuficiencia cardiaca.
[a]Clase de recomendación.
[b]Nivel de evidencia.

9.3. Formación de los pacientes, autocuidado y consejos sobre el estilo de vida

El autocuidado es muy importante para que el tratamiento de la IC sea efectivo, los pacientes entiendan qué es beneficioso para ellos y colaboren en las estrategias de automonitorización y tratamiento[319]. Los pacientes con IC que reportan un autocuidado más efectivo tienen mejor calidad de vida y tasas más bajas de reingresos y mortalidad[309].

Las equivocaciones, los conceptos erróneos y la falta de conocimiento contribuyen a que los autocuidados sean insuficientes, por lo que es esencial instruir al paciente. Mejorar el conocimiento de los pacientes sobre su enfermedad es fundamental para que desarrollen habilidades de autocuidado[304].

La formación para mejorar el autocuidado debe adaptarse a cada paciente y debe estar basada, siempre que sea posible, en evidencia científica o la opinión de expertos. No se ha demostrado que un asesoramiento específico sobre el estilo de vida mejore la calidad de vida o el pronóstico, pero proporcionar este asesoramiento se ha convertido en un componente clave de los programas de educación sobre autocuidado.

- Entre los componentes de los programas formativos se incluyen: Proporcionar información en distintos formatos teniendo en cuenta el nivel cultural y los conocimientos sobre salud. Considere enfoques en que los pacientes y cuidadores tengan un papel activo, como la comunicación colaborativa y actividades

Tabla 11
Características y componentes más relevantes de los programas de atención de la insuficiencia cardiaca

Características Centrados en los pacientes y las personas[318] Multidisciplinario El objetivo del programa debe ser flexible e incluir: • Prevención de la progresión de la enfermedad • Control de los síntomas • Que los pacientes permanezcan en su lugar de elección durante la fase terminal de la insuficiencia cardiaca Personal competente y con adecuada preparación profesional Promover la participación de los pacientes y cuidadores para que conozcan la enfermedad y colaboren en el tratamiento
Componentes Tratamiento optimizado; estilo de vida y opciones de tratamiento con fármacos y dispositivos Formación para el paciente, en la que destacan especialmente el autocuidado y el control de los síntomas Provisión de apoyo psicosocial a los pacientes y cuidadores familiares Seguimiento después del alta (en consulta, atención domiciliaria, contacto telefónico o telemonitorización) Fácil acceso a los servicios de salud, sobre todo para prevenir o tratar los episodios de descompensación Evaluación de cambios inexplicables en peso, estado nutricional y funcional, calidad de vida, alteraciones del sueño, problemas psicosociales u otros hallazgos, como resultados de pruebas de laboratorio (e intervención adecuada si es necesaria) Acceso a opciones de tratamiento avanzadas; cuidados paliativos y de apoyo

Tabla 12
Formación de los pacientes y autocuidado

Contenido formativo	Objetivo para pacientes y cuidadores	Comportamiento profesional y herramientas educacionales
Explicación sobre la IC	Comprender la causa de la IC, los síntomas y las opciones de tratamiento	Proporcione información adaptada al paciente
Curso de la IC	Comprender el pronóstico y las diferentes fases del curso de la IC Tomar decisiones conjuntas, teniendo en cuenta las preferencias del paciente en el curso de la IC	Comunique con delicadeza la información sobre el pronóstico en el momento del diagnóstico, durante la toma de decisiones sobre las opciones de tratamiento, cuando se produzcan cambios en el estado clínico y siempre que el paciente lo solicite
Tratamiento médico		
Medicación	Tomar decisiones conjuntas sobre la medicación Comprender las indicaciones, los beneficios y la necesidad de adherencia a largo plazo a ciertos fármacos, y las dosis y efectos secundarios de la medicación Reconocer los efectos secundarios más frecuentes de la medicación y saber cómo actuar	Proporcione información oral y escrita sobre las indicaciones, los beneficios, las dosis, los efectos terapéuticos y secundarios Dialogue sobre aspectos prácticos, como el momento óptimo de las tomas, qué hacer en caso de omisión de una dosis, etc. Identifique posibles dificultades para tomar la medicación Aconseje emplear dosificadores, alarmas electrónicas, etc., si es necesario[320]
Dispositivos implantables	Tomar decisiones conjuntas sobre el implante de dispositivos Comprender las indicaciones, la importancia, las expectativas y las revisiones rutinarias de los dispositivos implantables, y la gestión de excepciones Poder reconocer las complicaciones comunes (incluido el riesgo de descargas inapropiadas del desfibrilador) y saber cómo actuar	Proporcione información oral y escrita sobre la importancia y las expectativas del implante de dispositivos, y distintas modalidades de seguimiento (monitorización remota) Dialogue sobre las expectativas del tratamiento y el posible impacto en la conducción de vehículos Identifique claramente las situaciones en las que el dispositivo puede ser desactivado o explantado Implique a pacientes y cuidadores en la toma de decisiones
Aspectos del autocuidado		
Actividad y ejercicio	Ejercitarse regularmente y mantenerse físicamente activos Adaptar la actividad física al estado sintomático y las circunstancias personales	Asesore sobre el ejercicio teniendo en cuenta las limitaciones físicas y funcionales, como la fragilidad y comorbilidades Refiera al paciente a un programa de ejercicio u otros modos de actividad Dialogue sobre los posibles impedimentos, efectos secundarios y oportunidades
Sueño y respiración	Reconocer la importancia del sueño y el descanso para la salud cardiovascular Reconocer alteraciones del sueño y saber cómo optimizar el sueño	Revise la historia del sueño Asesore e informe sobre la importancia de la calidad del sueño y proporcione consejos sobre el reposo saludable (incluido el horario de toma de diuréticos) Valore con el paciente los beneficios y efectos perjudiciales de la medicación para dormir
Fluidos	Evitar la ingesta excesiva de fluidos. Se puede considerar una restricción de fluidos de 1,5-2 l/día para pacientes con IC grave o hiponatremia para aliviar los síntomas y la congestión Para evitar la deshidratación de pacientes con restricción de fluidos, aumente la ingesta en caso de temperaturas o humedad altas, náuseas o vómitos	Informe sobre las ventajas y desventajas de la restricción de fluidos Aconseje adaptar la ingesta de fluidos al peso, temperaturas y humedad altas, náuseas o vómitos Adapte las recomendaciones durante los periodos de descompensación aguda y hacia el final de la vida

Tabla 12 *(Continuación)*
Formación de los pacientes y autocuidado

Dieta saludable	Prevenir la desnutrición, mantener una dieta y un peso saludables y evitar la ingesta excesiva de sal (> 5 g/día)	Trate la ingesta actual de alimentos y el papel de la sal y los micronutrientes Informe sobre la necesidad de suplementos en caso de deficiencias nutricionales, aunque no está claro el papel de su uso sistemático[321] Informe sobre la importancia de mantener un peso saludable
Alcohol	Ser capaz de abstenerse o evitar la ingesta excesiva de alcohol, especialmente en los casos de miocardiopatía Restringir el consumo de alcohol según la guía de prevención de enfermedades cardiovasculares	Adapte los consejos sobre el consumo de alcohol a la etiología de la IC; p. ej., recomiende la abstinencia en caso de miocardiopatía inducida por alcohol Informe y asesore sobre la ingesta de alcohol según la guía de prevención de enfermedades cardiovasculares (2 unidades/día los varones y 1 unidad/día las mujeres)[a]
Inmunización	Ser consciente de la necesidad de inmunización contra la gripe y la enfermedad neumocócica	Informe sobre los beneficios y las posibles desventajas Asesore sobre la práctica local
Tabaco y drogas recreativas	Ser consciente de las consecuencias del tabaco y las drogas recreativas para la salud Dejar de fumar (incluidos cigarrillos electrónicos) y consumir drogas recreativas	Informe, asesore y ayude a tomar decisiones Derive al paciente al servicio especializado en abandono del tabaquismo, drogas y terapia de sustitución Considere referir al paciente al servicio de apoyo psicológico y terapia cognitiva-conductual si el paciente desea dejar de fumar o tomar drogas
Viajes, ocio y conducción	Preparar viajes y actividades de ocio según la capacidad física Tomar una decisión informada sobre la conducción de vehículos	Informe y trate sobre aspectos prácticos relativos a los viajes de larga distancia, estancias en el extranjero, exposición solar, humedad o temperaturas altas (deshidratación) y efectos de la altitud (oxigenación) Proporcione consejos prácticos para viajar con medicación/dispositivos (llevar los medicamentos en el equipaje de cabina y una lista de la medicación, nombre del dispositivo y centros hospitalarios) Referir a la legislación local, nacional e internacional sobre el permiso de conducir
Actividad sexual	Reanudar y adaptar la actividad sexual a la capacidad física Reconocer problemas relativos a la actividad sexual y su relación con la IC o su tratamiento	Informe sobre la seguridad de la actividad sexual para los pacientes con IC estable Asesore sobre cómo eliminar factores que predisponen a la disfunción sexual Asesore sobre tratamientos farmacológicos para la disfunción sexual Refiera al paciente a un especialista para asesoramiento sexual cuando sea necesario
Monitorización de los síntomas y autocuidado	Monitorizar y reconocer cambios en los signos y síntomas Saber reaccionar adecuadamente a los cambios de los signos y los síntomas Saber cómo y cuándo contactar con un profesional sanitario	Proporcione información individualizada para promover el autocuidado. Por ejemplo: en caso de disnea o edema creciente o un aumento de peso repentino e inesperado (> 2 kg en 3 días), los pacientes deben aumentar la dosis de diuréticos y comunicarlo al equipo médico
Vivir con IC		
Aspectos psicológicos	Tener calidad de vida con la IC Pedir ayuda en caso de problemas psicológicos, como síntomas depresivos, ansiedad o trastornos del ánimo, que pueden aparecen durante el curso de la IC Reconocer que la familia o cuidadores pueden estar muy afectados y necesitar ayuda	Comunique regularmente información sobre la enfermedad, las opciones de tratamiento y el autocuidado Valore regularmente la necesidad de apoyo Trate o refiera al paciente a un especialista para apoyo psicológico cuando sea necesario
Familia y cuidadores informales	Pedir ayuda cuando la necesiten	Valore la preferencia del paciente sobre la implicación de cuidadores o familia Implique a pacientes y cuidadores de forma respetuosa

IC: insuficiencia cardiaca.
[a]Se entiende por 1 unidad 10 ml de alcohol puro (p. ej., una copa de vino, media pinta de cerveza, una medida de licor).

demostrativas o entrevistas de motivación. Refuerce los mensajes a intervalos regulares.
- Reconocer barreras de comunicación (lenguaje, habilidades sociales, aspectos cognitivos, ansiedad, depresión, limitaciones auditivas o visuales).
- Recomendar la página web HFmatters.org, ofrecer ayuda para usarla y discutir las preguntas que puedan suscitarse.
- Invitar a los pacientes a asistir acompañados por un familiar o un amigo.

En la tabla 12 se resumen los aspectos clave que se deben incluir.

9.4. Rehabilitación basada en el ejercicio físico

Hay numerosas pruebas de que la preparación física mediante ejercicio mejora la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con IC. Varios ensayos

clínicos y metanálisis de datos de pacientes con IC-FEr muestran que el ejercicio de rehabilitación mejora la capacidad de ejercicio y la calidad de vida. Varios metanálisis también muestran que reduce las hospitalizaciones por IC y por cualquier causa, aunque no está claro su efecto en la mortalidad[322–328]. El efecto en las hospitalizaciones se observó en los pacientes que siguieron estrictamente el programa de ejercicio[329]. El entrenamiento con intervalos de intensidad alta de los pacientes que pueden y desean hacerlo puede mejorar el consumo pico de oxígeno (VO_2)[330,331]. Se debe considerar la rehabilitación basada en el ejercicio supervisado para los pacientes frágiles, con enfermedad más avanzada o comorbilidades[95]. La preparación física también mejora la capacidad de ejercicio y la calidad de vida[332–335]. No hay datos sobre los pacientes con IC-FElr, pero este grupo debería beneficiarse de los efectos observados en otros grupos de IC.

Recomendaciones sobre la rehabilitación basada en el ejercicio físico para pacientes con insuficiencia cardiaca crónica

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]
Se recomienda el entrenamiento físico para todos los pacientes que puedan realizarlo a efectos de mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida y reducir las hospitalizaciones por IC[c,324–328,335–337]	I	A
Se debe considerar un programa de rehabilitación cardiaca basada en el ejercicio supervisado para los pacientes con enfermedad más avanzada, fragilidad o comorbilidades[95,324–327,338]	IIa	C

IC: insuficiencia cardiaca.
[a]Clase de recomendación.
[b]Nivel de evidencia.
[c]Para los pacientes que pueden cumplir con un programa de ejercicio.

9.5. Seguimiento de la insuficiencia cardiaca crónica

9.5.1. Seguimiento general

Esta es un área poco estudiada. Los pacientes con IC, incluso cuando los síntomas están controlados y estables, requieren seguimiento para comprobar si el tratamiento sigue siendo óptimo, detectar la progresión asintomática de la IC y sus comorbilidades y valorar nuevos avances en el tratamiento. Esta guía recomienda el seguimiento a intervalos no superiores a 6 meses para evaluar los síntomas, la frecuencia y el ritmo cardiacos, la presión arterial, el recuento sanguíneo completo, los electrolitos y la función renal. El seguimiento debe ser más frecuente para los pacientes con alta reciente o aumento de la dosis de medicación. No está claro si un cardiólogo debe hacer el seguimiento de los pacientes estables. Algunos estudios indican que el seguimiento en atención primaria puede ser adecuado[303,339]. Sin embargo, no hay datos suficientes sobre intervenciones basadas en la evidencia en distintos contextos[340,104] y varios estudios indican que la atención y el seguimiento proporcionado por especialistas en IC, además de los registros de mejora de la calidad, pueden llevar a tasas más altas de tratamiento óptimo y mejorar los resultados[341–343].

Se debe hacer anualmente un ECG para detectar la prolongación del complejo QRS[344], ya que estos pacientes pueden ser candidatos a TRC. Además, el ECG puede identificar alteraciones de la conducción y FA.

Normalmente no es necesaria la ecocardiografía seriada, aunque se debe repetir el ecocardiograma en caso de deterioro del estado clínico. También se recomienda a los 3-6 meses de la optimización del tratamiento estándar de la IC-FEr para determinar si es necesario añadir nuevos fármacos o dispositivos implantables.

9.5.2. Monitorización por biomarcadores

Los estudios que investigaron el uso de biomarcadores (especialmente BNP y NT-proBNP) para guiar el tratamiento farmacológico de la IC-FEr obtuvieron resultados contradictorios[345–352], mientras que se ha demostrado la utilidad de marcadores pronósticos[72,353,354]. Conceptualmente, no está claro qué puede aportar una estrategia basada en la determinación de biomarcadores a los tratamientos recomendados por las guías de práctica clínica, ya que la evidencia disponible no apoya la determinación sistemática de BNP o NT-proBNP para guiar el tratamiento óptimo.

9.6. Telemonitorización

La telemonitorización permite a los pacientes enviar vía telemática sus datos de salud para optimizar el tratamiento y la atención. Los pacientes pueden usar los datos sobre síntomas, peso, frecuencia cardiaca y presión arterial almacenados en dispositivos electrónicos para ajustar el tratamiento (directamente o a través de un profesional sanitario) o pedir consejo médico. La telemonitorización domiciliaria puede ayudar a mantener la calidad de la atención, facilitar el rápido acceso a la atención médica cuando sea necesario, reducir los gastos de desplazamiento de los pacientes y minimizar la frecuencia de las consultas[355]. La interrupción forzosa de consultas presenciales en numerosos países debido a la reciente pandemia de COVID-19 ha destacado las ventajas potenciales de la telemonitorización domiciliaria[356].

Los estudios sobre telemonitorización domiciliaria son diversos. Normalmente se requiere que los pacientes realicen mediciones de varios parámetros y, al igual que ocurre con otros aspectos del tratamiento de la IC, la adherencia no suele ser completa. Se puede proporcionar un servicio de telemonitorización local, regional o nacional. Los sistemas dirigidos a mantener el tratamiento óptimo, más que a la detección y atención de emergencias médicas, solo necesitan estar dotados de personal durante la jornada laboral estándar. Otros sistemas están diseñados para ofrecer ayuda en cualquier momento que el paciente la necesite. No está clara la eficacia comparativa ni la relación coste-eficacia de cada una de estas estrategias. Los sistemas centrados en la optimización continua de la atención (enfoque de mantenimiento de la salud) parecen ser más efectivos que los sistemas que intentan anticiparse y tratar episodios de descompensación (estrategia plagada de falsos positivos)[357]. La telemonitorización domiciliaria, además de ser un instrumento de ayuda de la atención médica, es un método eficiente para formar y motivar al paciente, pero se debe adaptar al trabajo en sinergia con los servicios de salud existentes[358].

Una revisión Cochrane de 2017, en la que se identificaron 39 estudios importantes sobre telemonitorización domiciliaria basados en la evaluación de los síntomas, el peso, la frecuencia y el ritmo cardiacos y la presión arterial, mostró que la telemonitorización se asoció con una reducción del 20% de la mortalidad por cualquier causa y del 37% de la hospitalización por IC[359]. Desde entonces, se han publicado varios estudios que no obtuvieron resultados significativos y al menos uno con resultados positivos[357,360–364]. No es probable que estos estudios afecten a los resultados positivos de la revisión sistemática. Además, si la distancia social y la «agenda verde» siguen siendo importantes, la telemonitorización domiciliaria solo tendría que demostrar que es no inferior a métodos contemporáneos de provisión de atención sanitaria para que se la considere un medio apropiado de apoyo[356].

No está claro si los dispositivos portátiles para la monitorización de la frecuencia y ritmo cardiacos o la congestión pulmonar (bioimpedancia o radar pulmonar) proporcionan beneficios adicionales a la telemonitorización convencional descrita antes[365–367].

Numerosos dispositivos terapéuticos implantables proporcionan, mediante conexión inalámbrica a distancia, información sobre el propio dispositivo (generador y funcionamiento de los electrodos), arritmias o datos fisiológicos del paciente (frecuencia cardiaca, actividad, ruidos cardiacos, bioimpedancia). La evidencia indica que la telemonitorización puede detectar antes el mal funcionamiento del dispositivo que la monitorización convencional, y que puede ser útil para detectar arritmias como la FA. Sin embargo, no hay datos que demuestren que la monitorización del dispositivo se asocie con una reducción de los ingresos por IC o la mortalidad[368–370,371].

También están disponibles dispositivos cuya única función es la monitorización. Entre ellos, las grabadoras en bucle subcutáneas que monitorizan la frecuencia y el ritmo cardiacos, la actividad y la bioimpedancia. Algunos dispositivos de monitorización se pueden implantar en la arteria pulmonar para monitorizar a distancia la presión, aunque el lector externo que detecta la señal del dispositivo es bastante voluminoso y requiere la cooperación del paciente. El aumento de la presión diastólica de la arteria pulmonar puede ser uno de los primeros signos de congestión. Un estudio preliminar, pero relevante, mostró una reducción del riesgo de hospitalizaciones por IC recurrentes[372]. Se acaba de completar el reclutamiento de pacientes de un estudio más grande (GUIDE-HF)[373].

Por lo tanto, se puede considerar la telemonitorización no invasiva para los pacientes con IC a efectos de reducir el riesgo de hospitalizaciones recurrentes por IC y causas cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular. Se esperan nuevos datos sobre el tratamiento guiado por dispositivos implantados[374].

Recomendaciones sobre telemonitorización

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]
Se puede considerar la telemonitorización no invasiva para los pacientes con IC a efectos de reducir el riesgo de hospitalizaciones recurrentes por IC y causas cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular[374]	IIb	B
Se puede considerar la monitorización de la presión arterial pulmonar mediante un sistema hemodinámico inalámbrico para los pacientes con IC a efectos de mejorar los resultados clínicos[372]	IIb	B

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca.
[a]Clase de recomendación.
[b]Nivel de evidencia.

10. INSUFICIENCIA CARDIACA AVANZADA

10.1. Epidemiología, diagnóstico y pronóstico

En muchos pacientes la IC progresa a fases avanzadas que se caracterizan por síntomas persistentes pese a la administración de tratamiento máximo[375–377]. La prevalencia de la IC avanzada está aumentando debido al número creciente de pacientes con IC, el envejecimiento de la población y los mejores tratamientos y supervivencia. El pronóstico sigue siendo desfavorable, con una mortalidad a 1 año del 25-75%[378–380].

Los criterios de la HFA/ESC actualizados en 2018 para la definición de la IC avanzada se recogen en la tabla 13[376]. El diagnóstico de IC avanzada no requiere una disminución marcada de la FEVI, ya que, aunque es frecuente, también puede aparecer en pacientes con IC-FEc. Además de los criterios establecidos, también se puede hallar disfunción orgánica extracardiaca (p. ej., caquexia cardiaca, disfunción hepática o renal) o hipertensión pulmonar de tipo II, aunque no son necesarias para la definición de IC avanzada[376].

Tabla 13
Criterios para la definición de la insuficiencia cardiaca avanzada

Todos los siguientes criterios deben estar presentes pese al tratamiento médico óptimo:
• Síntomas graves y persistentes de insuficiencia cardiaca: NYHA III (avanzada) o IV • Disfunción cardiaca grave definida por al menos uno de los siguientes: – FEVI ≤ 30% – Insuficiencia solo del ventrículo derecho (p. ej., miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho) – Alteraciones valvulares graves no operables – Alteraciones congénitas graves no operables – Concentraciones de BNP o NT-proBNP elevadas o en aumento y disfunción diastólica grave del ventrículo izquierdo o alteraciones estructurales (según la definición de la IC-FEr) • Episodios de congestión pulmonar o sistémica que requieran altas dosis de diuréticos i.v. (o una combinación de diuréticos) o episodios de bajo gasto cardiaco que requieran inotrópicos o vasopresores o arritmias malignas que requieran más de 1 consulta no planificada u hospitalización en los últimos 12 meses • Deterioro grave de la capacidad de ejercicio, de posible origen cardiaco, con incapacidad para el ejercicio o una distancia corta (< 300 m) en la prueba de 6 min de marcha o pVO_2 < 12 ml/kg/min o < 50% del valor esperado

BNP: péptido natriurético cerebral; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; pVO^2: consumo máximo de oxígeno durante el ejercicio. Adaptada de Crespo-Leiro et al.[376]

Los perfiles del registro INTERMACS, desarrollados para clasificar a los pacientes con una indicación potencial de tratamiento con dispositivos permanentes de asistencia circulatoria mecánica (ACM), describen los parámetros y características clínicas de los pacientes que requieren tratamientos avanzados (tabla 14)[381]. Esta clasificación también es útil para estimar el pronóstico de los pacientes sometidos a trasplante cardiaco urgente[382] o implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI)[383] y para evaluar el riesgo de los pacientes ambulatorios con IC avanzada[384].

La estratificación del pronóstico es importante para identificar el mejor momento para derivar al paciente a un centro adecuado (capaz de ofrecer tratamientos avanzados), transmitir adecuadamente las expectativas a pacientes y familias y planificar las estrategias de tratamiento y seguimiento (figura 4)[376]. Se debe valorar la derivación de los pacientes con contraindicaciones para ACM o trasplante cardiaco a cuidados paliativos (véase la sección 10.2.4).

Aunque se han identificado numerosos marcadores pronósticos (tabla 13 del material adicional), la predicción de la evolución de la IC sigue siendo un reto y se suele derivar demasiado tarde a los pacientes a centros especializados en terapias avanzadas. Identificar los signos de alarma en los pacientes sin síntomas avanzados permitiría su derivación más temprana para poder ofrecerles AMC o trasplante cardiaco antes de que se produzca un deterioro orgánico mayor (figura 5; tabla 14 del material adicional)[376,386]. La clave del tratamiento óptimo de los pacientes es la aplicación de un modelo organizativo en el que participen centros con diferentes niveles de atención sanitaria conectados mediante redes de sistemas radiales[376].

Tabla 14
Descripciones del perfil de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada según el *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*

Perfil	Marco temporal para la intervención
Perfil 1. *Shock* cardiogénico crítico Hipotensión con peligro para la vida y escalamiento rápido de inotrópicos, con hipoperfusión de órganos cruciales confirmada a menudo por un empeoramiento de la acidosis y la concentración de lactato	Intervención estrictamente necesaria en las siguientes horas
Perfil 2. Deterioro progresivo Paciente con un deterioro de la función orgánica a pesar del soporte con inotrópicos i.v., que puede manifestarse por un empeoramiento de la función renal, pérdida de nutrientes e incapacidad para restablecer el equilibrio de volumen. Describe también un deterioro progresivo en los pacientes que no toleran el tratamiento inotrópico	Intervención estrictamente necesaria en los siguientes días
Perfil 3. Estable pero con dependencia de inotrópicos Pacientes con estabilidad de la presión arterial, función orgánica, nutrición y síntomas en soporte continuo con inotrópicos i.v. (o con un dispositivo de asistencia circulatoria temporal o ambas), pero con fracaso repetido de los intentos de desconexión de la asistencia debido a hipotensión sintomática recurrente o disfunción renal	Intervención electiva estrictamente necesaria en las siguientes semanas o meses
Perfil 4. Síntomas en reposo con tratamiento oral domiciliario (reingresos frecuentes) El paciente se puede estabilizar con un volumen cercano al normal, pero presenta síntomas diarios de congestión en reposo o durante actividades cotidianas. Las dosis de diuréticos suelen fluctuar en valores muy altos. Se debe considerar estrategias de tratamiento y vigilancia más intensivas, que en algunos casos revelan una mala adherencia que compromete la evolución del paciente, más allá del tratamiento que reciba. Algunos pacientes pueden oscilar entre los perfiles 4 y 5	Intervención electiva estrictamente necesaria en las siguientes semanas o meses
Perfil 5. No tolera el ejercicio (confinado en casa) Paciente que se encuentra cómodo en reposo y puede llevar a cabo algunas actividades diarias pero no de otro tipo y vive predominantemente en casa. En reposo no hay síntomas de congestión, pero puede haber un aumento de volumen refractario a tratamiento, a menudo con disfunción renal. Si el estado nutricional y la función orgánica son marginales, los pacientes podrían tener un riesgo más alto y requerir una intervención definitiva	Urgencia variable, dependiendo del estado nutricional, la función orgánica y la actividad
Perfil 6. Capacidad de ejercicio limitada Paciente sin signos de sobrecarga de fluidos, cómodo en reposo y capaz de llevar a cabo actividades cotidianas y actividades ligeras fuera del hogar, pero se fatiga a los pocos minutos o con cualquier ejercicio físico más intenso. Es necesario medir el consumo pico de oxígeno, en algunos casos con monitorización hemodinámica, para establecer la relación y confirmar el grado de disfunción cardiaca	Urgencia variable, dependiendo del estado nutricional, la función orgánica y la actividad
Perfil 7. Clase funcional NHYA III avanzada Paciente sin episodios recientes de inestabilidad de fluidos, con un nivel de actividad cómoda limitada a ejercicio de intensidad leve	No está indicado el trasplante cardiaco ni la ACM
Modificadores de los perfiles	Perfiles susceptibles de modificación
La ACM temporal puede modificar únicamente el perfil de los pacientes hospitalizados. Estos modificadores incluyen BCIA, ECMO, TandemHeart, DAVI, Impella	1, 2, 3
Las arritmias pueden modificar cualquier perfil. Entre ellas se incluyen las taquiarritmias ventriculares recurrentes junto con deterioro clínico, descargas frecuentes del DAI o necesidad de desfibrilador externo, normalmente más de 2 veces a la semana	1-7
Los episodios frecuentes de descompensación de la IC caracterizan a los pacientes que requieren frecuentes consultas o ingresos urgentes para recibir tratamiento diurético, ultrafiltración o fármacos vasoactivos intravenosos. Se suele definir episodio frecuente como al menos 2 consultas/ingresos urgentes en los últimos 3 meses o 3 en los últimos 6 meses	3 si es en el domicilio, 4, 5, 6. Rara vez el perfil 7

ACM: asistencia circulatoria mecánica; BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico; DAI: desfibrilador automático implantable; DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana; IC: insuficiencia cardiaca; INTERMACS: *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*; NYHA: *New York Heart Association*. Adaptada de Stevenson[381].

10.2. Tratamiento

El tratamiento farmacológico o con ACM temporal puede ser necesario para los pacientes con IC avanzada, mientras se espera a que se pueda llevar a cabo el implante permanente de la ACM o el trasplante cardiaco.

10.2.1. Tratamiento farmacológico y terapia de sustitución renal

El tratamiento inotrópico mejora el estado hemodinámico al reducir la congestión, aumentar el gasto cardiaco y contribuir a la perfusión periférica. Aunque no se ha probado, este tratamiento puede ayudar a prevenir el deterioro de la función orgánica. Sin embargo, los inotrópicos tradicionales podrían favorecer la isquemia miocárdica, las taquiarritmias y el empeoramiento del curso clínico[387,388]. Pueden servir como tratamiento paliativo para aliviar los síntomas de los pacientes que no tienen otras opciones de tratamiento. Se puede considerar la administración intermitente de inotrópicos a largo plazo para mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes ambulatorios[389,390].

La disfunción renal y la resistencia a los diuréticos del asa suelen caracterizar el curso clínico de los pacientes con IC avanzada. Como primera medida, se propone doblar la dosis de diuréticos y la administración concomitante de tiacidas o metolazona (véase a la sección 11.3.3)[145]. Para los pacientes que no responden al tratamiento diurético, se debe considerar las terapias de sustitución renal. La ultrafiltración es una de las terapias más utilizadas. Se puede considerar para los pacientes con resistencia al tratamiento diurético, aunque los datos sobre su efecto en los resultados no son concluyentes[391,392].

10.2.2. Asistencia circulatoria mecánica

La ACM puede mejorar la supervivencia y los síntomas de los pacientes con IC avanzada[376,393]. Se debe considerar la ACM en los

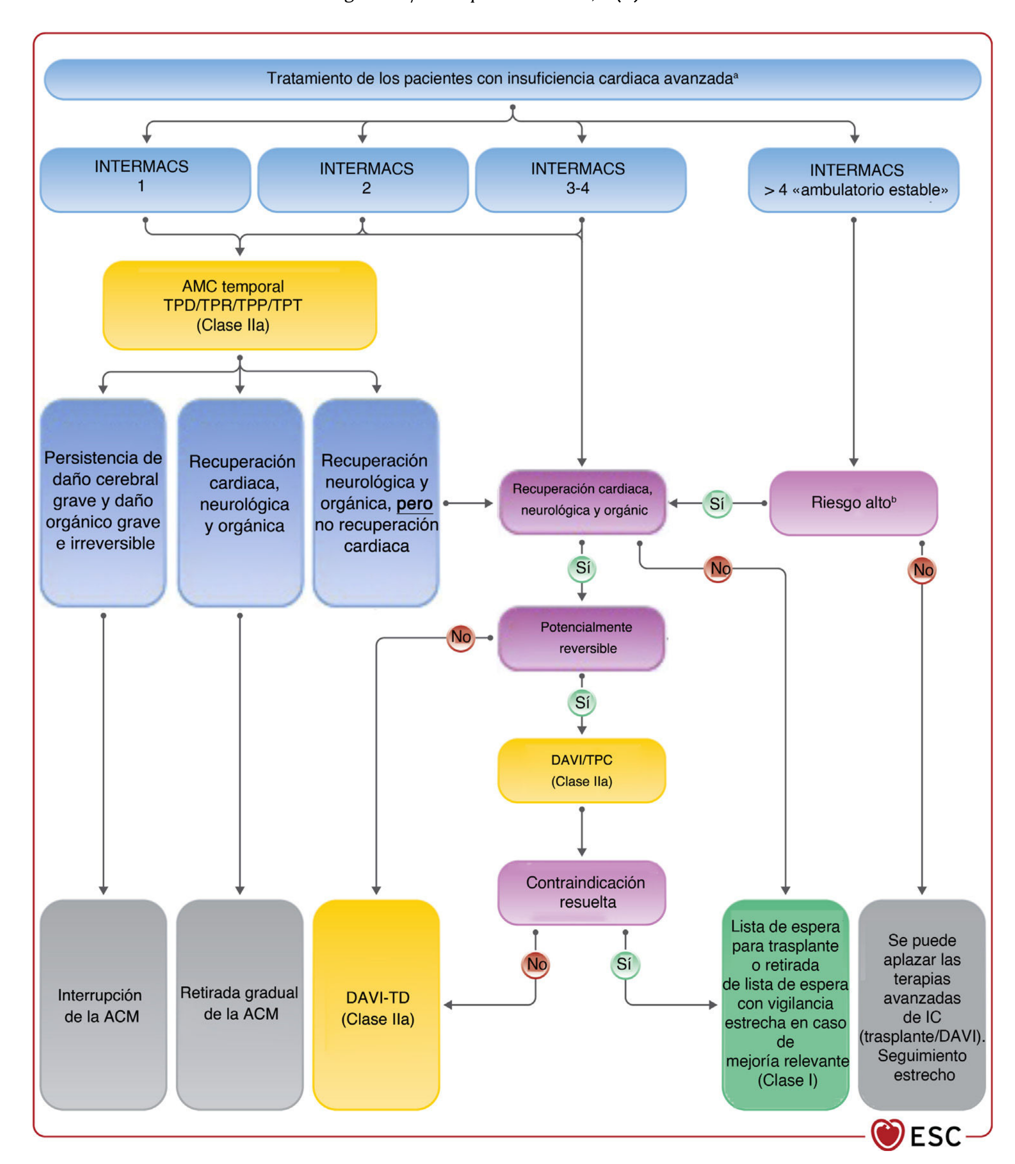


Figura 4. Algoritmo de tratamiento para pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada. Código de colores para las clases de recomendación: verde para clase I; amarillo para clase IIa (véase la table 1 para más detalles sobre las clases de recomendación). ACM: asistencia circulatoria mecánica; CA: amiloidosis cardiaca; DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; HFA: *Heart Failure Association;* IC: insuficiencia cardiaca; INTERMACS: *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support;* MCH: miocardiopatía hipertrófica; TD: terapia de destino; TPC: terapia puente a ser candidato; TPD: terapia puente a la decisión; TPP: terapia puente a puente; TPR: terapia puente a la recuperación; TPT: terapia puente al trasplante. [a]Este algoritmo se puede aplicar a todos los pacientes con IC avanzada, definida según los criterios de la ESC/HFA[376], a excepción de los pacientes con MCH, CA, tormenta arrítmica, cardiopatía congénita del adulto y angina refractaria. [b]Hospitalización recurrente, fallo orgánico progresivo, congestión refractaria, incapacidad de realizar una prueba de esfuerzo cardiopulmonar o consumo de oxígeno pico < 12 ml/min/kg o < 50% del valor esperado[385].

distintos contextos descritos en la tabla 15. Las indicaciones para ACM temporal o permanente deben estar basadas en los perfiles del registro INTERMACS (tabla 14, figura 4).

Asistencia circulatoria mecánica temporal

Los dispositivos de ACM temporal están indicados para revertir la hipoperfusión y la hipoxia de órganos vitales en el contexto del *shock* cardiogénico. Estos dispositivos pueden usarse durante un tiempo corto y limitado (unos días o semanas). El objetivo es mantener las funciones del sistema nervioso central y la perfusión orgánica para revertir la acidosis y el fracaso multiorgánico hasta que se aclare el estado del paciente, ya sea porque recupera la función cardiaca o se considere candidato a ACM permanente o trasplante cardiaco y, en algunos casos, para tratamiento más paliativo. El cuidado de los pacientes con ACM temporal es complejo y requiere experiencia y dedicación, además de estrategias específicas para los casos en que el paciente no se recupera del daño cardiaco o cerebral. La ACM temporal debe destinarse a pacientes con un perfil INTERMACS 1 o 2 como puente a la decisión, puente a la recuperación y puente a puente tanto a la ACM permanente como al trasplante cardiaco urgente (figura 4)[394]. En la sección 11.4 del material adicional se encuentra más información sobre la ACM temporal.

Asistencia circulatoria mecánica permanente

Cuando la ACM temporal no ha llevado a la recuperación de la función cardiaca o la mejoría del estado clínico, la ACM a largo plazo está indicada para pacientes seleccionados a efectos de prolongar la vida del paciente y mejorar su calidad de vida o para ganar tiempo hasta el trasplante (puente a trasplante) o revertir contraindicaciones al trasplante cardiaco (puente a ser candidato) o como terapia de destino (tabla 15).

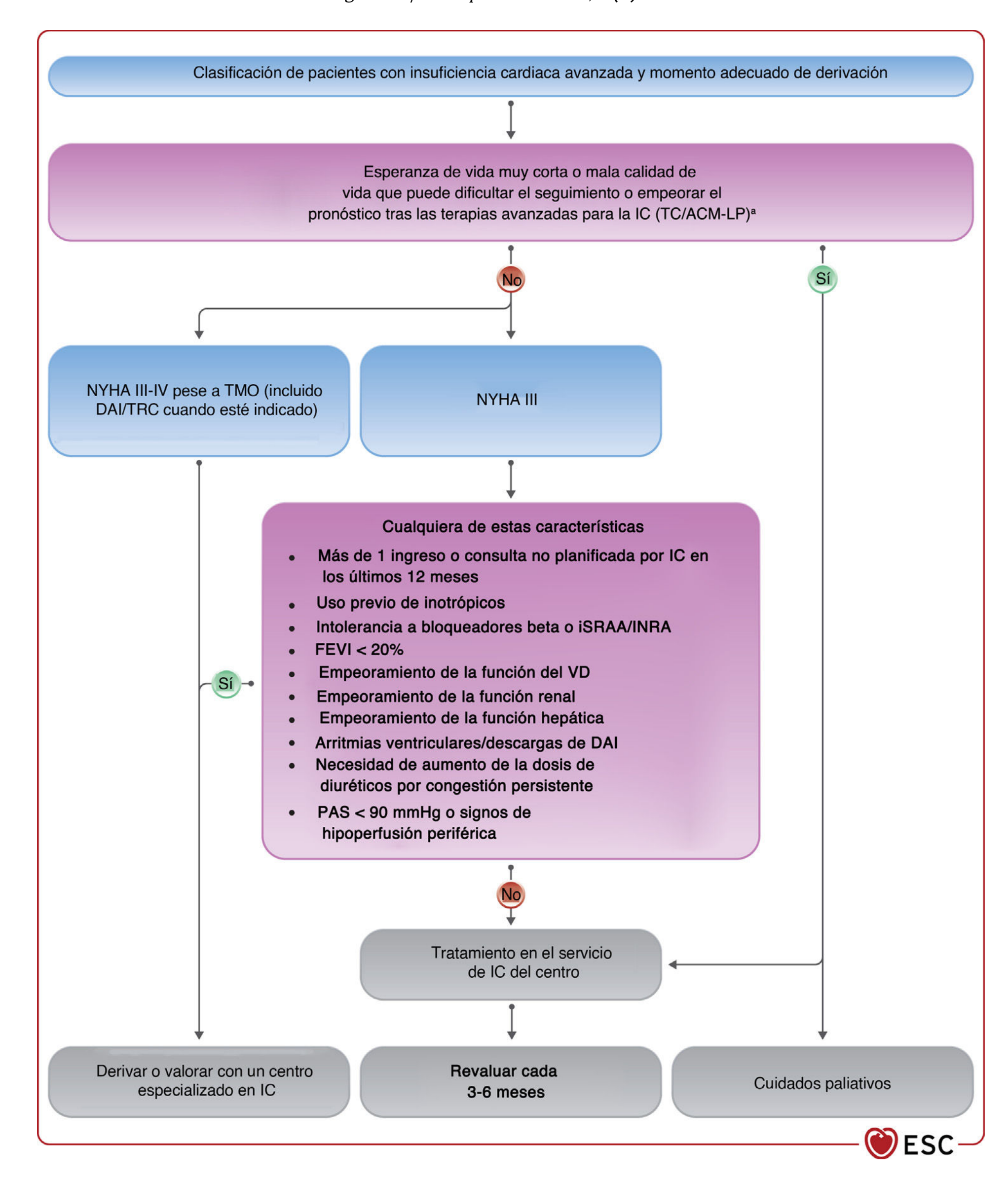


Figura 5. Clasificación de pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada y momento adecuado de derivación[376]. ACM-LG: asistencia circulatoria mecánica a largo plazo; DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; INRA: inhibidores de la neprilisina y el receptor de la angiotensina; iSRAA: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association;* PAS: presión arterial sistólica; TC: trasplante cardiaco; TRC: terapia de resincronización cardiaca; VD: ventrículo derecho. [a]La esperanza de vida corta puede deberse a comorbilidades importantes, como cáncer, demencia o disfunción orgánica terminal; otras entidades que pueden dificultar o empeorar el pronóstico tras el tratamiento son la fragilidad, la disfunción cognitiva irreversible, los trastornos psiquiátricos o aspectos psicosociales.

Tabla 15
Términos que describen varias indicaciones para la asistencia circulatoria mecánica

Puente a la decisión/ puente a puente	ACM (ECMO o Impella) a corto plazo para pacientes en shock cardiogénico hasta que se estabilice el estado hemodinámico y la perfusión de órganos vitales; se excluyen las contraindicaciones de la ACM a largo plazo (daño cerebral tras reanimación) y se puede evaluar otras opciones terapéuticas, como el DAV a largo plazo o el trasplante cardiaco
Puente a ser candidato	ACM (normalmente DAVI) para mejorar la función de órganos vitales y conseguir que un paciente no apto para trasplante cardiaco sea candidato a esta opción de tratamiento
Puente al trasplante	ACM (DAVI, DABV o corazón artificial) para mantener con vida al paciente en alto riesgo de muerte antes del trasplante hasta que se disponga de un donante de órganos
Puente a la recuperación	ACM a corto o largo plazo para mantener con vida al paciente hasta que la función cardiaca se recupere lo suficiente para retirarla
Terapia de destino	ACM a largo plazo (DAVI) como alternativa al trasplante para pacientes con IC terminal que no son candidatos para trasplante

ACM: asistencia circulatoria mecánica; DABV: dispositivo de asistencia biventricular; DAV: dispositivo de asistencia ventricular; DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana; IC: insuficiencia cardiaca.

Tabla 16
Potenciales candidatos para el implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda

Pacientes con síntomas graves persistentes pese al tratamiento óptimo con fármacos y dispositivos, sin disfunción ventricular izquierda o insuficiencia triscuspídea graves, con un entorno psicosocial estable y en ausencia de contraindicaciones mayores*, que presentan además uno de los siguientes:
• FEVI < 25% e incapacidad para el ejercicio por la IC o, si es posible realizar una prueba de esfuerzo cardiopulmonar, con un VO_2 pico < 12 ml/kg/min o < 50% del valor esperado
• Al menos 3 hospitalizaciones por IC en los últimos 12 meses sin una causa precipitante obvia
• Dependencia del tratamiento inotrópico intravenoso o ACM temporal
Disfunción progresiva de órganos vitales (deterioro de la función renal o hepática, hipertensión pulmonar de tipo II, caquexia cardiaca) debido a la reducción de la perfusión y no a presiones excesivamente bajas de llenado ventricular (PEP ≥ 20 mmHg y PAS ≤ 90 mmHg o índice cardiaco ≤ 2 l/min/m^2)

ACM: asistencia circulatoria mecánica; DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica; PCWP: presión de enclavamiento capilar; VO^2: consumo de oxígeno.
*Un entorno psicosocial estable incluye que se entienda la tecnología y que el paciente viva acompañado de un cuidador que le ayude (vivir solo o un entorno psicosocial inadecuado son contraindicaciones para el DAVI). Las contraindicaciones mayores son una contraindicación para anticoagulación oral por tiempo indefinido, infección, disfunción renal grave o arritmias ventriculares.

Se debe considerar la ACM a largo plazo para pacientes con perfil INTERMACS 2-4 o también para los perfiles 5 y 6 si el paciente tiene características de riesgo alto.

Los pacientes con fallo irreversible de órganos vitales no cardiacos, que se recuperan del nivel 1 de la clasificación INTERMACS con la ACM temporal, pueden ser candidatos a ACM permanente (figura 4)[376,378,383,395–402]. Las características de los pacientes que pueden ser candidatos al implante de un DAVI se describen en la tabla 16.

La información sobre dispositivos y estudios sobre ACM permanente se resumen en la tabla 15 del material adicional.

Las tasas actuales de supervivencia a los 2 años de los pacientes receptores de un DAVI de flujo continuo son comparables a las de los pacientes trasplantados, aunque los eventos adversos afectan negativamente a la calidad de vida. Entre los pacientes con DAVI de flujo continuo, la supervivencia actuarial fue del 80% a 1 año y el 70% a los 2 años[403,404]. En el estudio MOMENTUM 3, la supervivencia a los 2 años fue del 84,5% y la supervivencia libre de ictus discapacitante o necesidad de reintervención por mal funcionamiento del DAVI de flujo centrífugo, del 76,9%[405]. El DAVI de flujo centrífugo con levitación magnética completa redujo significativamente la trombosis de la bomba. En el estudio MOMENTUM 3, la necesidad de reintervención por mal funcionamiento del dispositivo fue del 2,3% a los 24 meses, con solo un 0,6% de riesgo de reemplazo de la bomba por trombosis de la bomba a los 24 meses. Las tasas de ictus (discapacitante), sangrado mayor y hemorragia gastrointestinal también fueron más bajas en el grupo asignado a una bomba de flujo centrífugo que en el asignado a bomba de flujo axial. Sin embargo, la incidencia de todos los sangrados, tromboembolia y transmisión de infección fue similar a la observada con otros dispositivos[402].

Los resultados a los 2 años de los estudios desarrollados en la práctica clínica sobre el uso de DAVI de flujo centrífugo con levitación magnética completa que se incluyeron en el registro ELEVATE mostraron tasas de supervivencia total del 74,5%, de sangrado gastrointestinal del 9,7%, de ictus del 10,2% y de trombosis de la bomba del 1,5%[406]. Para ayudar a la toma de decisiones, se ha propuesto una nueva variable, más allá de la supervivencia, que incluya la calidad de vida y los eventos adversos según la clasificación del registro IMACS. En este sentido, «vivir bien al año» —definido como ausencia de muerte, ictus, hemorragia que requiere operación, dispositivo de asistencia ventricular derecha, reemplazo de la bomba o infección relacionada con el dispositivo— fue del 56,8% tras el implante aislado de DAVI de flujo centrífugo[383].

Aunque ahora ya se encuentra desfasado, el estudio REMATCH fue el único ECDA que comparó el DAVI como tratamiento definitivo frente al TMO en pacientes con IC avanzada, NYHA-IV y una contraindicación para el trasplante. El estudio mostró tasas más bajas de mortalidad por todas las causas con los DAVI que con el tratamiento farmacológico (variable principal). No obstante, se observaron tasas altas de mortalidad a los 2 años en ambos grupos del estudio[378]. Otros estudios no tenían distribución aleatoria (INTrEPID, ROADMAP)[396,407,408] o compararon distintos dispositivos (ADVANCE, ENDURANCE, MOMENTUM 3)[399,402,409]. Actualmente el estudio prospectivo Early-VAD (identificador: NCT02387112) compara una estrategia de implante temprano de DAVI frente a tratamiento farmacológico con implante de DAVI solo cuando se produce un deterioro grave del estado del paciente. Además, el estudio sueco SweVAD compara la supervivencia de pacientes con IC avanzada no candidatos a trasplante cardiaco asignados prospectiva y aleatoriamente a DAVI como tratamiento definitivo frente a tratamiento farmacológico (identificador: NCT02592499)[410].

10.2.3. Trasplante cardiaco

El trasplante cardiaco sigue siendo el tratamiento más efectivo para la IC avanzada si no hay contraindicaciones. La supervivencia al año tras el trasplante está entorno al 90%, con una supervivencia media de 12,5 años[385,411,412]. El trasplante cardiaco mejora la calidad de vida y el estado funcional, aunque, por razones inciertas, el porcentaje de pacientes que retornan al trabajo es menor de lo esperado[412]. Aparte de la disfunción primaria del injerto, los retos más importantes tras el trasplante cardiaco se relacionan con la eficacia o los efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor (rechazo, infección, vasculopatía o disfunción tardía del injerto, malignidad, insuficiencia renal, hipertensión, diabetes mellitus).

La escasez de donantes de corazón sigue siendo la limitación principal del trasplante cardiaco. Por ello, se han ampliado los criterios para los donantes y se ha aumentado el límite superior de la edad de los donantes, especialmente en Europa. Es muy importante seleccionar cuidadosamente a los receptores con base en la esperanza de vida antes y después del trasplante (en la que influye el estado preoperatorio y las comorbilidades).

Las principales indicaciones y contraindicaciones del trasplante cardiaco se listan en la tabla 17[376,385].

La infección activa es una contraindicación relativa para el trasplante, aunque en algunos casos de DAVI infectado podría ser una indicación. La edad avanzada no es una contraindicación absoluta. Si bien los pacientes menores de 65 años pueden ser candidatos más adecuados por su esperanza de vida total, la mayoría de los programas de trasplante aceptan a pacientes de hasta 70 años y además también debe considerarse tanto la edad

Tabla 17
Trasplante cardiaco: indicaciones y contraindicaciones

Indicaciones
IC avanzada[376]
Sin otra opción terapéutica, excepto DAVI como puente al trasplante
Contraindicaciones
Infección activa*
Enfermedad arterial periférica o cerebral grave
Hipertensión pulmonar irreversible con tratamiento farmacológico (se valorará implantar un DAVI para revertir la resistencia vascular pulmonar elevada y se revaluará al paciente para determinar si es candidato)
Malignidad con pronóstico desfavorable (en colaboración con los oncólogos, se evaluará a cada paciente según el riesgo de progresión o recurrencia del tumor, que aumenta con el uso de inmunosupresores)
Enfermedad hepática (cirrosis) o renal irreversibles (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/1,73 m^2). Se puede considerar el trasplante combinado de corazón-hígado o corazón-riñón
Enfermedad sistémica multiorgánica
Otras comorbilidades con mal pronóstico
IMC > 35 antes del trasplante (se recomienda la pérdida de peso hasta alcanzar un IMC < 35)
Consumo excesivo de alcohol o drogas en curso
Inestabilidad psicológica que comprometa el seguimiento y el régimen terapéutico intensivo en atención ambulatoria

DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardiaca; IMC: índice de masa corporal Adaptada de Crespo-Leiro et al.[376].
*La infección activa es una contraindicación relativa para el trasplante, aunque en algunos casos de DAVI infectado podría ser una indicación.

Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]
Los pacientes evaluados para ACM a largo plazo deben tener una buena adherencia, capacidad para manejar el dispositivo y apoyo psicosocial[414–416]	I	C
Se debe considerar el trasplante cardiaco para los pacientes con IC avanzada refractaria a tratamiento con fármacos y dispositivos que no tengan contraindicaciones absolutas	I	C
Se debe considerar la ACM a largo plazo para los pacientes con IC-FEr avanzada pese al tratamiento óptimo con fármacos y dispositivos que no son candidatos a trasplante cardiaco u otras opciones quirúrgicas y no tienen disfunción ventricular derecha grave, a efectos de reducir el riesgo de muerte y mejorar los síntomas[378,396,397,401,402,404,417]	IIa	A
Se debe considerar la ACM a largo plazo para los pacientes con IC-FEr avanzada refractaria a tratamiento óptimo con fármacos y dispositivos como tratamiento puente al trasplante cardiaco, a efectos de mejorar los síntomas y reducir los riesgos de hospitalización por IC y muerte prematura[398–400,402,404]	IIa	B
Se debe considerar la terapia de sustitución renal para los pacientes con sobrecarga de volumen refractaria e insuficiencia renal en fase terminal	IIa	C
Se puede considerar el tratamiento continuo con inotrópicos o vasopresores para los pacientes con gasto cardiaco bajo y evidencia de hipoperfusión orgánica como puente a la ACM o el trasplante cardiaco[389,390]	IIb	C
Se puede considerar la ultrafiltración para los pacientes con sobrecarga de volumen refractaria al tratamiento diurético[391,392]	IIb	C

ACM: asistencia circulatoria mecánica; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.
[a]Clase de recomendación.
[b]Nivel de evidencia.

biológica como la edad cronológica. Se debe valorar, además, la complejidad quirúrgica (esternotomías previas, radiación de la mediastina, cardiopatías congénitas del adulto).

El proceso de toma de decisiones sobre el trasplante o DAVI es complejo y único para cada paciente. Las opciones de tratamiento dependen de las condiciones particulares de cada paciente y estas, además, pueden cambiar con el tiempo. Otros factores no relacionados con el paciente, como el tiempo en lista de espera para el trasplante, la experiencia quirúrgica y los recursos del centro, también influyen en la toma de decisiones[413].

10.2.4. Control de síntomas y atención en la fase terminal

Si bien el curso de la enfermedad es singular en cada paciente con IC, en general se produce un patrón de deterioro gradual acompañado de episodios de deterioro agudo que llevan a la muerte súbita o muerte por IC progresiva. Se debe informar al paciente sobre la trayectoria de la enfermedad y planificar con antelación qué pautas seguir cuando se establece el diagnóstico de IC avanzada. Las indicaciones y los componentes clave del servicio de cuidados paliativos se resumen en las tablas 18 y 19[312,418].

Se ha propuesto un enfoque multidisciplinario para los cuidados paliativos y la atención al final de la vida de los pacientes con IC[419]. También se han reportado modelos de cuidados paliativos para pacientes con IC avanzada. Estas estrategias reducen las hospitalizaciones, sin un efecto claro en la supervivencia, y tienen algunos efectos en la calidad de vida y la carga sintomática[420,421].

Los síntomas deben evaluarse regularmente. Además de la evaluación clínica, se pueden emplear distintas escalas de evaluación, como la *Numeric Rating Scale*, la *Edmonton Symptom Assessment Scale* (ESAS) o ESAS-HF o la *Integrated Palliative Care Outcome Scale*.

Se debe considerar el tratamiento de los síntomas, incluso con intervenciones adicionales además del TMO:

- Disnea: se puede considerar la administración de dosis repetidas de opiáceos para aliviar la disnea, aunque no se ha demostrado su

Tabla 18
Pacientes con insuficiencia cardiaca para los que se debe considerar los cuidados de fase terminal

Deterioro progresivo de funciones (física y mental) y dependencia para la mayoría de las actividades cotidianas
Síntomas graves de insuficiencia cardiaca con mala calidad de vida pese al tratamiento óptimo farmacológico y no farmacológico
Ingresos frecuentes o episodios de descompensación pese al tratamiento óptimo
Se descarta la indicación de trasplante cardiaco o ACM
Caquexia cardiaca
Se considera que está cerca el final de la vida

AMC: asistencia mecánica circulatoria.

Tabla 19
Componentes clave de los cuidados paliativos para pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada

Dirigidos a mejorar o mantener en la medida de lo posible la calidad de vida del paciente y su familia hasta el fallecimiento
Evaluación frecuente de los síntomas causados por la insuficiencia cardiaca avanzada (incluidos la disnea y el dolor) y otras comorbilidades, con el objetivo de aliviar los síntomas
Acceso del paciente y su familia a apoyo psicosocial y espiritual cuando sea necesario
Planificación anticipada de la atención médica, teniendo en cuenta las preferencias sobre el lugar de fallecimiento y reanimación (retirada de dispositivos, como DAI o ACM, que podría requerir la decisión del equipo multidisciplinario)

ACM: asistencia circulatoria mecánica; DAI: desfibrilador automático implantable.

eficacia[422,423]. Se debe informar al paciente sobre los posibles efectos secundarios de este tratamiento, como estreñimiento y náusea, retención de orina y cambios del estado mental. Se puede considerar las benzodiacepinas como segunda o tercera línea de tratamiento cuando los opiáceos y las intervenciones no farmacológicas no logren controlar la disnea. El aumento de la concentración de oxígeno inspirado puede aliviar la disnea.

- Dolor: las intervenciones no farmacológicas pueden ser útiles. Además, los opiáceos oxicodona, hidromorfona y fentanilo se consideran generalmente opciones seguras y se pueden administrar por vía oral, transdérmica o intravenosa, especialmente en el hospital, en cuidados intensivos o en residencias de la tercera edad[424].
- Ansiedad y depresión: se debe ofrecer tratamiento convencional adecuado.

Las decisiones proactivas y la planificación anticipada relativas a los cuidados paliativos y la atención al final de la vida se deben documentar, revisar y comunicar sistemáticamente a todas las personas implicadas en la atención del paciente. Los proveedores de asistencia sanitaria deben aplicarse en seguir las preferencias de los pacientes y cuidadores siempre que sea posible y asumiendo que no siempre los pacientes desean o pueden expresar sus preferencias (p. ej., debido a depresión o deterioro cognitivo).

11. INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

11.1. Epidemiología, diagnóstico y pronóstico

La ICA se define como la aparición rápida o gradual de signos o síntomas de IC, lo bastante graves para que el paciente necesite atención médica urgente que lleva al ingreso hospitalario no planificado o a la atención en el servicio de urgencias. Los pacientes con ICA requieren evaluación urgente y el inicio o la intensificación del tratamiento, incluidos fármacos intravenosos y procedimientos. La ICA es la mayor causa de hospitalizaciones de personas de más de 65 años y se asocia con tasas elevadas de muerte y reingreso. La mortalidad hospitalaria varía entre el 4 y el 10%[425–428]. La mortalidad al año después del alta puede ser del 25-30%, con tasas de muerte y reingresos $> 45\%$[104,426,427,429,430].

La ICA se puede presentar como una primera manifestación de la IC *(de novo)* o, más frecuentemente, como consecuencia de una descompensación aguda de la IC crónica. Comparados con los pacientes con descompensación aguda de la IC crónica, los pacientes con IC de nueva aparición pueden tener una tasa más alta de mortalidad hospitalaria[425], pero las tasas de mortalidad y reingresos después del alta son más bajas[425,428,431,432]. Factores extrínsecos pueden precipitar, pero no causar, la ICA en pacientes con disfunción cardiaca preexistente (tabla 16 del material adicional). La gravedad clínica y la evolución en el hospital están determinadas por la compleja interacción entre los factores precipitantes, el sustrato cardiaco y las comorbilidades del paciente.

El proceso diagnóstico de la ICA comienza en el momento del primer contacto médico y continúa durante las fases iniciales, a efectos de identificar la presentación clínica, diagnosticar y tratar en el momento oportuno las posibles causas, los factores desencadenantes y las comorbilidades que pudieran suponer riesgo para la vida (figura 6). Las pruebas diagnósticas se resumen en la tabla 20. Además de los signos y síntomas clínicos, el proceso diagnóstico incluye el ECGA y la ecocardiografía, siempre que sea posible. Pueden hacerse pruebas adicionales como radiografía de tórax y ecografía pulmonar para confirmar el diagnóstico de ICA, especialmente cuando no esté disponible la determinación de PN. Se debe medir las concentraciones plasmáticas de PN (BNP, NT-proBNP o MR-proANP) cuando el diagnóstico sea incierto y esta prueba esté en el punto de atención. Las concentraciones normales de PN hacen poco probable el diagnóstico de ICA. Los valores de corte para la ICA son: BNP < 100 pg/ml, NT-proBNP < 300 pg/ml y MR-proANP < 120 pg/ml[74,433–435]. No obstante, los PN aumentados se asocian con un amplio espectro de enfermedades cardiacas y no cardiacas (tabla 6). En algunos pacientes con descompensación de la IC en fase terminal, obesidad, edema pulmonar de tipo *flash* o ICA de lado derecho, pueden detectarse concentraciones bajas, mientras que en los pacientes con FA o disfunción renal pueden ser más altas[74].

Entre otras determinaciones de laboratorio, la troponina es útil para la detección de los síndromes coronarios agudos (SCA), aunque en la gran mayoría de los pacientes con ICA se detectan también valores altos[436–438]. El nitrógeno ureico en sangre o la urea, la creatinina sérica, los electrolitos (sodio, potasio, cloruro) y el antígeno carbohidrato 125 pueden ayudar a personalizar el tratamiento[439,440]. La detección de una función hepática anormal identifica a los pacientes con un mal pronóstico[441].

Dado que tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo pueden precipitar la ICA, se debe determinar la TSH en los pacientes con ICA de nuevo diagnóstico. El análisis de gases arteriales se debe hacer cuando sea necesario medir con precisión la presión parcial de O_2 y CO_2 (pacientes con alteraciones respiratorias). La concentración de lactato y el pH deben determinarse en los pacientes en *shock* cardiogénico. Se debe determinar el dímero D cuando haya sospecha de embolia pulmonar. La procalcitonina puede servir para el diagnóstico de neumonía y el tratamiento antibiótico puede tener una indicación si los valores plasmáticos son $> 0,2$ µg/l. Sin embargo, en un estudio prospectivo y aleatorizado, no se observó impacto alguno en los resultados de la estrategia basada en la medición sistemática

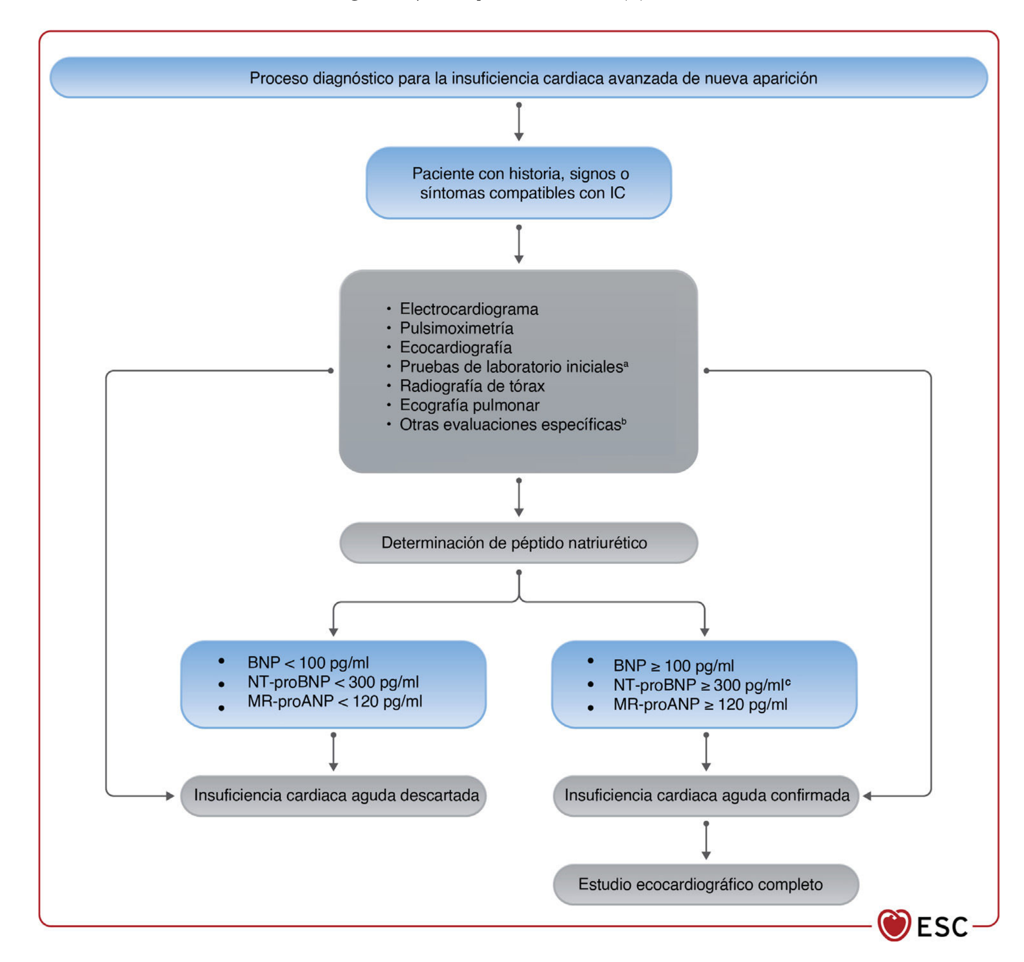


Figura 6. Proceso diagnóstico para la insuficiencia cardiaca avanzada de nueva aparición. BNP: péptido natriurético cerebral; IC: insuficiencia cardiaca; MR-proANP: región media del propéptido natriurético auricular; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral; SCA: síndrome coronario agudo; TC: tomografía computarizada; TSH: tirotropina. [a]Las pruebas de laboratorio iniciales incluyen troponina, creatinina sérica, electrolitos, nitrógeno ureico o urea en sangre, TSH y función hepática, además de dímero D y procalcitonina cuando se sospeche embolia o infección pulmonar, análisis de gases en sangre en caso de trastorno respiratorio y lactato en caso de hipoperfusión. [b]Las evaluaciones específicas incluyen coronariografía en caso de sospecha de SCA y TC en caso de sospecha de embolia pulmonar. [c]Los valores para confirmar el diagnóstico de IC aguda son: > 450 pg/ml para menores de 55 años, > 900 pg/ml para los de 55-75 años y > 1.800 pg/ml para los mayores de 75 años[433,434].

de procalcitonina[442]. La oximetría de pulso se debe tomar sistemáticamente en el momento de la primera presentación de los pacientes con ICA y podría ser necesaria la monitorización continua durante las primeras horas o días[443,444].

11.2. Presentaciones clínicas

Se puede describir 4 presentaciones clínicas importantes, con algún posible solapamiento entre ellas (tabla 21)[1,425,445]. Las presentaciones clínicas se basan en la presencia de signos de congestión o hipoperfusión periférica y requieren distintos tratamientos (tabla 21)[1,425–427,432,446,447].

11.2.1. Insuficiencia cardiaca en descompensación aguda

La insuficiencia cardiaca en descompensación aguda es la manifestación más frecuente de la ICA, el 50-70% de las presentaciones[426,427,432].

Normalmente ocurre en pacientes con antecedente de IC y disfunción cardiaca, en todo el espectro de FEVI, y puede incluir disfunción ventricular derecha. A diferencia del fenotipo caracterizado por edema de pulmón agudo, esta forma tiene una presentación más gradual, y su mayor alteración es la progresiva retención de fluidos que causan congestión. En ocasiones, la congestión se asocia con hipoperfusión[426]. Los objetivos del tratamiento son la identificación de los factores precipitantes, la descongestión y, en pocos casos, la corrección de la hipoperfusión (figura 7).

11.2.2. Edema pulmonar agudo

El edema pulmonar agudo se relaciona con la congestión pulmonar. Los criterios clínicos para el diagnóstico de edema pulmonar agudo incluyen la disnea con ortopnea, insuficiencia respiratoria (hipoxemia, hipercapnia), taquipnea, > 25 respiraciones/min y un mayor esfuerzo para respirar[448].

Deben iniciarse 3 tratamientos cuando esté indicado. En primer lugar, se inicia la administración de oxígeno como presión positiva continua en la vía aérea, la ventilación no invasiva con presión positiva o cánula nasal con flujo alto. En segundo lugar, se administra tratamiento diurético intravenoso y, en tercer lugar, vasodilatadores si la PAS es alta para reducir la poscarga del VI (figura 8). En pocos casos de IC avanzada, el edema pulmonar agudo se asocia con un gasto cardiaco bajo, y en estos casos está indicada la administración de inotrópicos, vasopresores o ACM para restaurar la perfusión de órganos.

Tabla 20
Pruebas diagnósticas para pacientes con insuficiencia cardiaca aguda

Prueba	Momento de realizarla	Posibles hallazgos	Valor diagnóstico para la ICA	Indicación
ECG	Al ingreso, durante la hospitalización[a,b], antes del alta	Arritmias, isquemia miocárdica	Exclusión de SCA o arritmias	Recomendada
Radiografía de tórax	Al ingreso, durante la hospitalización[a]	Congestión, infección pulmonar	Confirmatoria	Se puede considerar
Ecografía pulmonar	Al ingreso, durante la hospitalización[a], antes del alta	Congestión	Confirmatoria	Se puede considerar
Ecocardiografía	Al ingreso, durante la hospitalización[a], antes del alta	Congestión, disfunción cardiaca, causas mecánicas	Mayor	Recomendada
Péptidos natriuréticos (BNP, NT-proBNP, MR-proANP)	Al ingreso, antes del alta	Congestión	Valor predictivo negativo alto	Recomendada
Troponina sérica	Al ingreso	Daño miocárdico	Exclusión de SCA	Recomendada
Creatinina sérica	Al ingreso, durante la hospitalización[a], antes del alta	Disfunción renal	Ninguno	Recomendada para la evaluación del pronóstico
Electrolitos séricos (sodio, potasio, cloruro)	Al ingreso, durante la hospitalización[a], antes del alta	Alteraciones electrolíticas	Ninguno	Recomendada para la evaluación del pronóstico y el tratamiento
Estado del hierro (trasferrina, ferritina)	Antes del alta	Depleción de hierro	Ninguno	Recomendada para la evaluación del pronóstico y el tratamiento
TSH	Al ingreso	Hipotiroidismo e hipertiroidismo	Ninguno	Recomendada si hay sospecha de hipotiroidismo o hipertiroidismo
Dímero D	Al ingreso	Embolia pulmonar	Útil para descartar embolia pulmonar	Recomendada si hay sospecha de embolia pulmonar
Procalcitonina	Al ingreso	Neumonía	Útil para el diagnóstico de neumonía	Puede estar indicada si se sospecha de neumonía
Lactato	Al ingreso, durante la hospitalización[a]	Acidosis láctica	Útil para evaluar el estado de perfusión	Recomendada si hay sospecha de hipoperfusión periférica
Oximetría de pulso y análisis de gases en sangre	Al ingreso, durante la hospitalización[a]	Insuficiencia respiratoria	Útil para evaluar la función respiratoria	Recomendada si hay sospecha de insuficiencia respiratoria

BNP: péptido natriurético cerebral; ECG: electrocardiograma; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; MR-proANP: región media del propéptido natriurético auricular; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral; SCA: síndrome coronario agudo; TSH: tirotropina.
[a]Según las condiciones clínicas.
[b]Se puede considerar la monitorización continua con ECG según las condiciones clínicas.

11.2.3. Insuficiencia ventricular derecha aislada

La insuficiencia del VD se asocia con un aumento de las presiones auricular y ventricular derechas y con congestión sistémica. La insuficiencia del VD puede afectar al llenado del VI y, en última instancia, reducir el gasto cardiaco sistémico por la interdependencia de los ventrículos[449].

Los diuréticos suelen ser la primera opción de tratamiento para la congestión venosa. La noradrenalina y los inotrópicos están indicados en caso de gasto cardiaco bajo e inestabilidad hemodinámica. Son preferibles los inotrópicos que reducen las presiones de llenado cardiaco (levosimendán, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo II). Dado que los inotrópicos pueden agravar la hipotensión arterial, pueden combinarse con norepinefrina cuando sea necesario (figura 9)[449].

11.2.4. Shock *cardiogénico*

El *shock* cardiogénico es un síndrome causado por una disfunción cardiaca primaria que causa la alteración del gasto cardiaco y un estado tisular de hipoperfusión potencialmente mortal que puede llevar al fracaso multiorgánico y la muerte[450–452]. El daño miocárdico que afecta gravemente a la función cardiaca puede ser agudo, como resultado de la pérdida repentina de tejido miocárdico (IAM, miocarditis), o progresivo, como se observa en pacientes con IC crónica descompensada, que sufren un deterioro de la estabilidad de la enfermedad por la progresión natural de la IC avanzada u otros factores desencadenantes[426].

El diagnóstico de *shock* cardiogénico requiere que haya signos clínicos de hipoperfusión, como extremidades frías y sudorosas,

Tabla 21
Presentación clínica de la insuficiencia cardiaca aguda

	Descompensación aguda de la IC	Edema pulmonar agudo	Insuficiencia ventricular derecha aislada	*Shock cardiogénico*
Mecanismos más importantes	Disfunción del VI Retención renal de sodio y agua	Poscarga aumentada y disfunción diastólica del VI predominante Valvulopatías	Disfunción del VD e hipertensión pulmonar precapilar	Disfunción cardiaca grave
Causa principal de los síntomas	Acumulación de fluidos, presión intraventricular aumentada	Redistribución de fluidos a los pulmones e insuficiencia respiratoria aguda	Presión venosa central aumentada y, a menudo, hipoperfusión	Hipoperfusión sistémica
Presentación	Gradual (días)	Rápida (horas)	Gradual o rápida	Gradual o rápida
Alteraciones hemodinámicas más importantes	Presión telediastólica del VI y PCWP aumentadas[a] Gasto cardiaco bajo o normal PAS normal o baja	Presión telediastólica del VI y PCWP aumentadas[a] Gasto cardiaco normal PAS normal-alta	Presión telediastólica del VD aumentada Gasto cardiaco bajo PAS baja	Presión telediastólica del VI y PCWP aumentadas[a] Gasto cardiaco bajo PAS baja
Presentaciones clínicas principales[1,446]	Paciente «húmedo y caliente» o «seco y frío»	«Húmedo y caliente»[b]	«Seco y frío» o «húmedo y frío	«Húmedo y frío»
Tratamientos principales	Diuréticos Inotrópicos/vasopresores (en caso de hipoperfusión periférica o hipotensión)	Diuréticos Vasodilatadores[b]	Diuréticos para la congestión periférica Inotrópicos/vasopresores (en caso de hipoperfusión periférica o hipotensión) ACM temporal o tratamiento de sustitución renal si es necesario	Inotrópicos/vasopresores ACM temporal o tratamiento de sustitución renal

AMC: asistencia circulatoria mecánica; PAS: presión arterial sistólica; PCWP: presión de enclavamiento capilar; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.
[a]Puede ser normal con gasto cardiaco bajo.
[b]El perfil de paciente «húmedo y frío» que requiere inotrópicos o vasopresores se presenta muy raras veces.

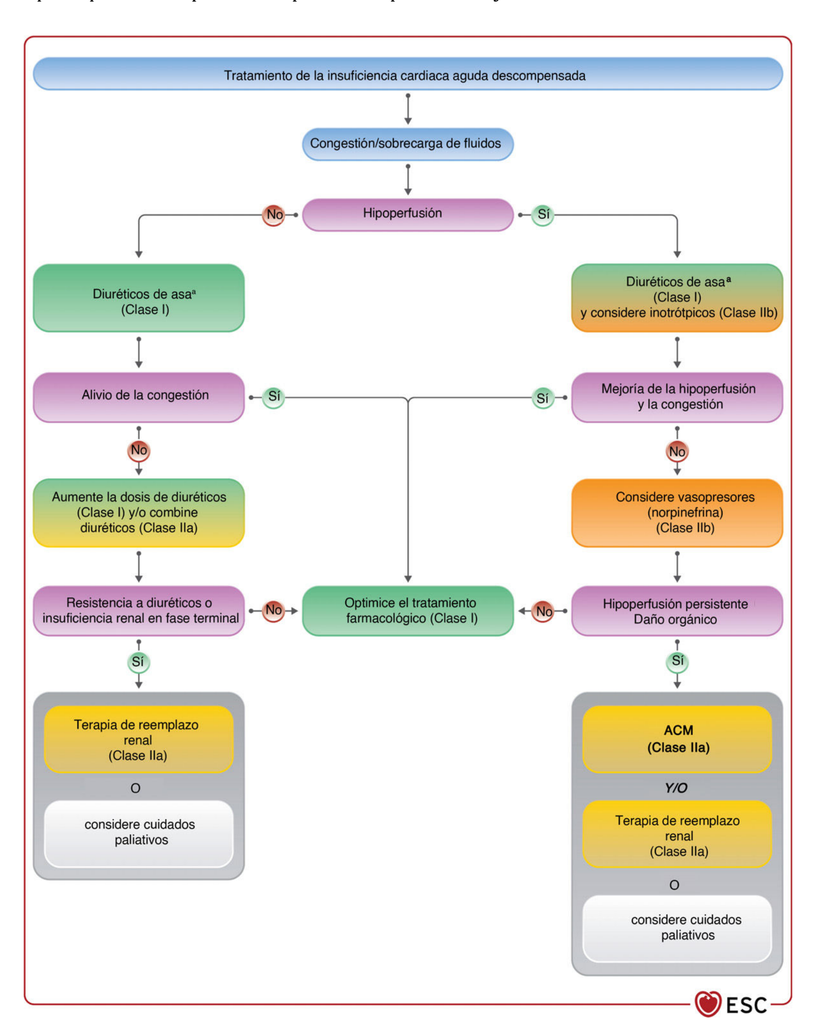


Figura 7. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda descompensada. ACM: asistencia circulatoria mecánica. [a]Se recomienda administrar dosis adecuadas de diuréticos para aliviar la congestión y la vigilancia estrecha de la diuresis (véase la figura 13), independientemente del estado de perfusión.

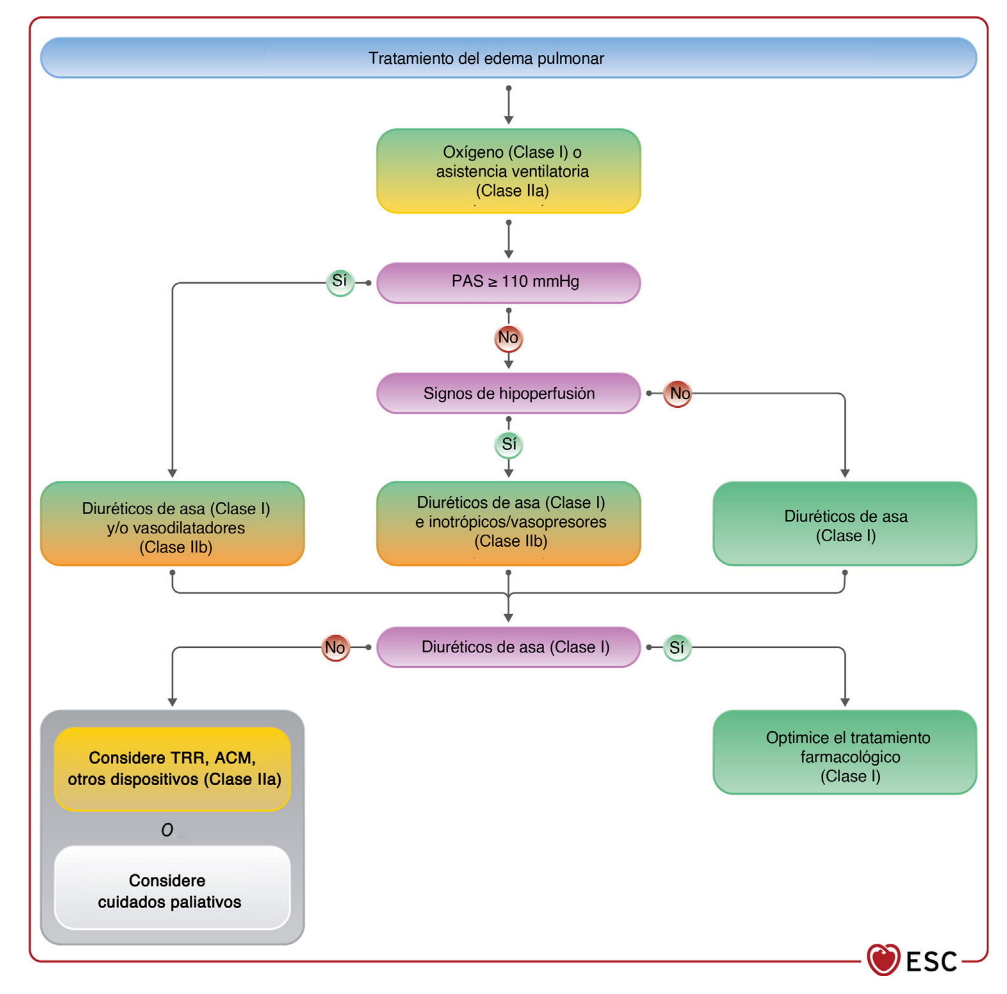


Figura 8. Tratamiento del edema pulmonar. ACM: asistencia circulatoria mecánica; PAS: presión arterial sistólica; TRR: terapia de reemplazo renal.

oliguria, confusión mental, mareo y presión de pulso estrecha. Además, están presentes también manifestaciones bioquímicas de hipoperfusión, creatinina sérica elevada, acidosis metabólica y lactato sérico elevado, que reflejan hipoxia tisular y alteraciones del metabolismo celular que llevan a la disfunción orgánica[437,453]. Hay que recordar que la hipoperfusión no siempre se acompaña de hipotensión, ya que la PA puede estar conservada por un mecanismo compensatorio (con o sin fármacos vasopresores), si bien a costa de una perfusión y una oxigenación tisular insuficientes[426,427,450,454].

El tratamiento del *shock* cardiogénico debe comenzar lo antes posible. La identificación temprana y el tratamiento de la causa subyacente, además de la estabilización hemodinámica y el tratamiento de la disfunción orgánica, son los elementos clave de su tratamiento (figura 10; sección 11.1 y figura 2 del material adicional).

11.3. Tratamiento

11.3.1. Aspectos generales

El tratamiento se puede subdividir en 3 etapas diferentes (prehospitalaria, hospitalaria y antes del alta), que tienen distintos objetivos y requieren distintas estrategias terapéuticas (figura 11).

Fase prehospitalaria

En el contexto prehospitalario, se debe proceder a la monitorización no invasiva de los pacientes con ICA que incluya oximetría de pulso, PA, frecuencias cardiaca y respiratoria y ECG continuo, desde los primeros minutos tras el contacto del paciente y en la ambulancia siempre que sea posible[305]. El tratamiento con oxígeno se puede administrar con base en el juicio médico, excepto cuando la saturación de oxígeno sea < 90%, en cuyo caso se debe administrar. En pacientes con alteraciones respiratorias, frecuencia respiratoria > 25 respiraciones/min y saturación de oxígeno < 90%, se debe iniciar la ventilación no invasiva[444,448]. Aunque se disponga de medios terapéuticos en el contexto prehospitalario, ningún estudio aleatorizado ha demostrado que la atención más efectiva en este contexto pueda alterar los resultados clínicos[455]. Además, el tratamiento prehospitalario en ningún caso debe retrasar el traslado inmediato de los pacientes con ICA al centro más adecuado[455,456].

Tratamiento en el hospital

El proceso diagnóstico y el tratamiento farmacológico y no farmacológico debe iniciarse de inmediato y en paralelo (figura 12). Los pacientes con ICA deben clasificarse según el grado de inestabilidad hemodinámica y la gravedad del cuadro clínico para atenderlos en el nivel de atención apropiado. En esta fase inicial, son muy importantes las decisiones y disposiciones que se adopten (véase la sección 11.2 y las tablas 17-19 del material adicional).

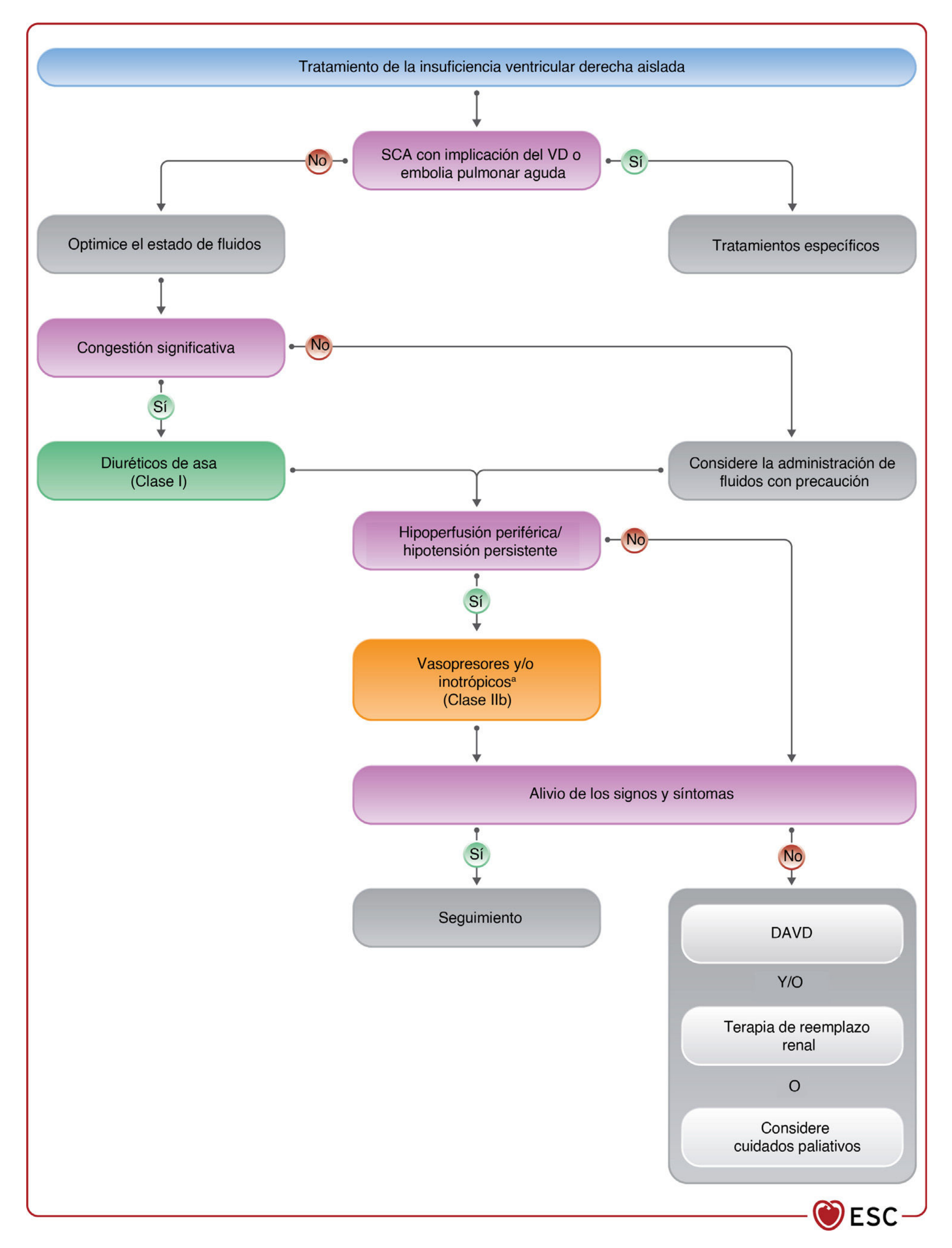


Figura 9. Tratamiento de la insuficiencia ventricular derecha. DAVD: dispositivo de asistencia ventricular derecha; SCA: síndrome coronario agudo; VD: ventrículo derecho. [a]Inotrópicos solos en caso de hipoperfusión sin hipotensión.

La modalidad y la intensidad de la monitorización en el hospital dependen de la gravedad clínica, el tipo de servicio y la evolución del paciente (véase la sección 11.3 del material adicional). Dado que la ICA es una entidad heterogénea, su abordaje debe adaptarse a la presentación clínica principal. La estrategia de tratamiento comienza con la identificación de las causas específicas de la ICA[1,305,430].

Entre ellas se incluyen los SCA, las urgencias hipertensivas, las arritmias rápidas o bradicardia/alteraciones de la conducción graves, las causas mecánicas agudas como la insuficiencia valvular aguda o la embolia pulmonar aguda, infecciones como la miocarditis, y taponamiento cardiaco (figura 12). Una vez descartadas estas entidades, las cuales requieren tratamiento o corrección urgente, el tratamiento de la ICA varía según las distintas presentaciones clínicas (figuras 7-10).

Antes del alta

Los pasos que hay que seguir antes del alta se describen en la sección 11.3.11.

11.3.2. Oxigenoterapia y asistencia ventilatoria

En la ICA no se debe administrar sistemáticamente oxígeno a los pacientes no hipoxémicos, ya que causa vasoconstricción y reducción del gasto cardiaco[457]. La oxigenoterapia está recomen-

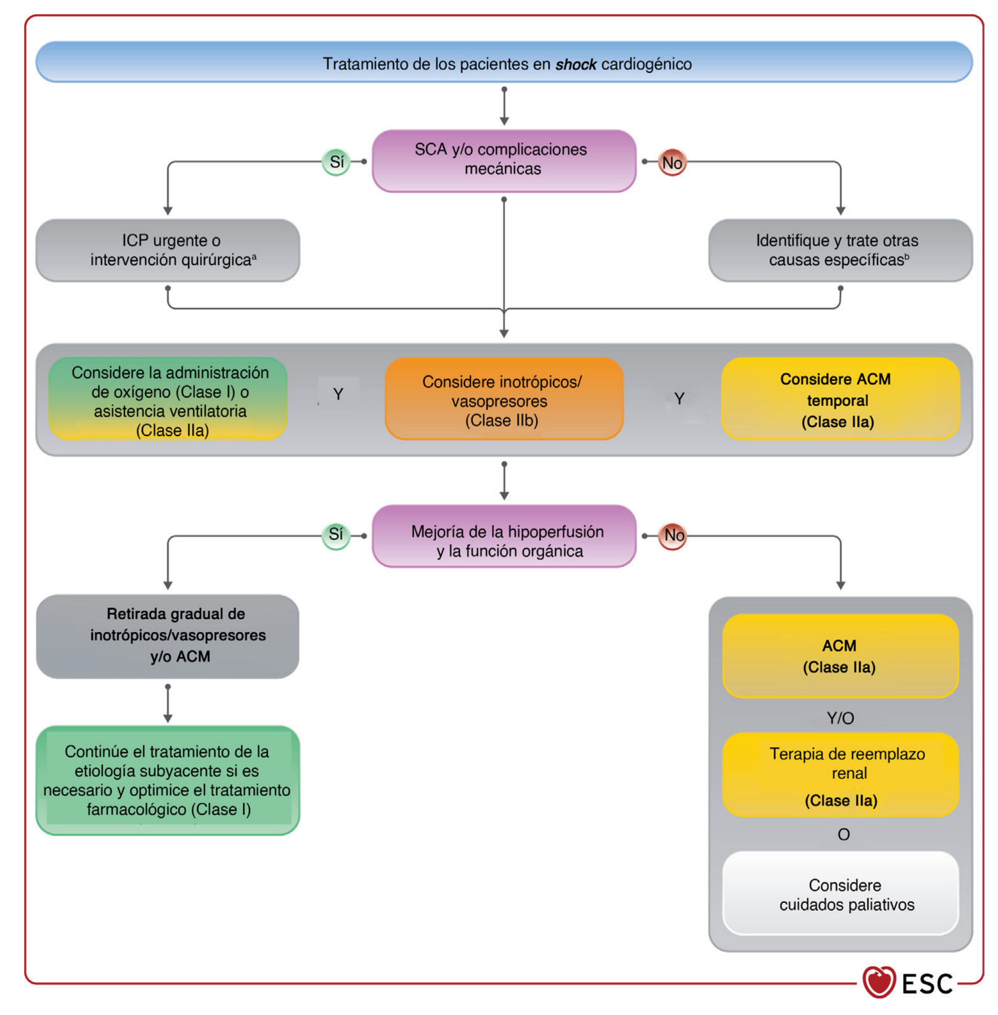


Figura 10. Tratamiento del *shock* cardiogénico. ACM: asistencia circulatoria mecánica; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; TPT: terapia puente al trasplante. [a]ICP en SCA, pericardiocentesis en taponamiento cardiaco, cirugía de válvula mitral en rotura de músculo papilar. En caso de rotura del septo interventricular, se debe considerar la ACM como TPT. [b]Otras causas son insuficiencia valvular aguda, embolia pulmonar, infección, miocarditis aguda o arritimias (véase la figura 12).

dada para pacientes con ICA y $SpO_2 < 90\%$ o $PaO_2 < 60$ mmHg a efectos de corregir la hipoxemia. En la EPOC, la hiperoxigenación puede aumentar el desajuste ventilación-perfusión, suprimir la ventilación y producir hipercapnia. Durante el tratamiento con oxígeno, es preciso monitorizar el equilibrio acidobásico y la SpO_2.

La ventilación no invasiva con presión positiva, ya sea presión positiva en vía aérea o soporte de presión, mejora la insuficiencia respiratoria, aumenta la oxigenación y el pH y reduce la presión parcial de dióxido de carbono (pCO_2) y el esfuerzo respiratorio. Aunque en un gran estudio aleatorizado no se obtuvieron resultados significativos, un metanálisis mostró que esta estrategia mejora la disnea y reduce la necesidad de intubación y la mortalidad, comparada con la oxigenoterapia tradicional[1,458,459]. La ventilación no invasiva con presión positiva se debe iniciar lo antes posible en los pacientes con trastornos respiratorios (tasa respiratoria > 25 rpm, $SpO_2 < 90\%$) para mejorar el intercambio de gases y reducir la tasa de intubación endotraqueal[448,459]. Se debe aumentar la fracción de oxígeno inspirado hasta un 100% si es necesario, dependiendo del nivel de saturación de oxígeno.

Se debe monitorizar la presión arterial durante la ventilación no invasiva con presión positiva, ya que aumenta la presión intratorácica y reduce el retorno venoso y las precargas ventriculares derecha e izquierda. También puede reducir el gasto cardiaco y la PA, por lo que se debe aplicar con precaución en pacientes con poca reserva de precarga e hipotensión. El aumento de la resistencia vascular pulmonar y la poscarga del VD pueden tener efectos perjudiciales en la disfunción del VD[448].

La intubación está recomendada para los casos de insuficiencia respiratoria progresiva que se produce a pesar de la administración de oxígeno o ventilación no invasiva (tabla 20 del material adicional)[448].

11.3.3. Diuréticos

Los diuréticos intravenosos son la piedra angular del tratamiento de la ICA. Los diuréticos aumentan la secreción renal de agua y sal y están indicados para el tratamiento de la sobrecarga de fluidos y la congestión en la gran mayoría de los pacientes con ICA.

Se suele recurrir a los diuréticos del asa por su rápida acción y su eficacia. Los datos sobre las dosis óptimas y el momento y la vía de administración más adecuados son escasos. En el estudio DOSE no se observó ninguna diferencia en la variable principal de eficacia relativa a la evaluación global de los síntomas con un régimen de dosis altas comparado con un régimen de dosis bajas. Sin embargo, se observaron mayores alivio de la disnea, pérdida de peso y pérdida neta de fluidos (sin un efecto pronóstico para los aumentos de creatinina sérica) con el régimen de dosis altas[460–462]. Los

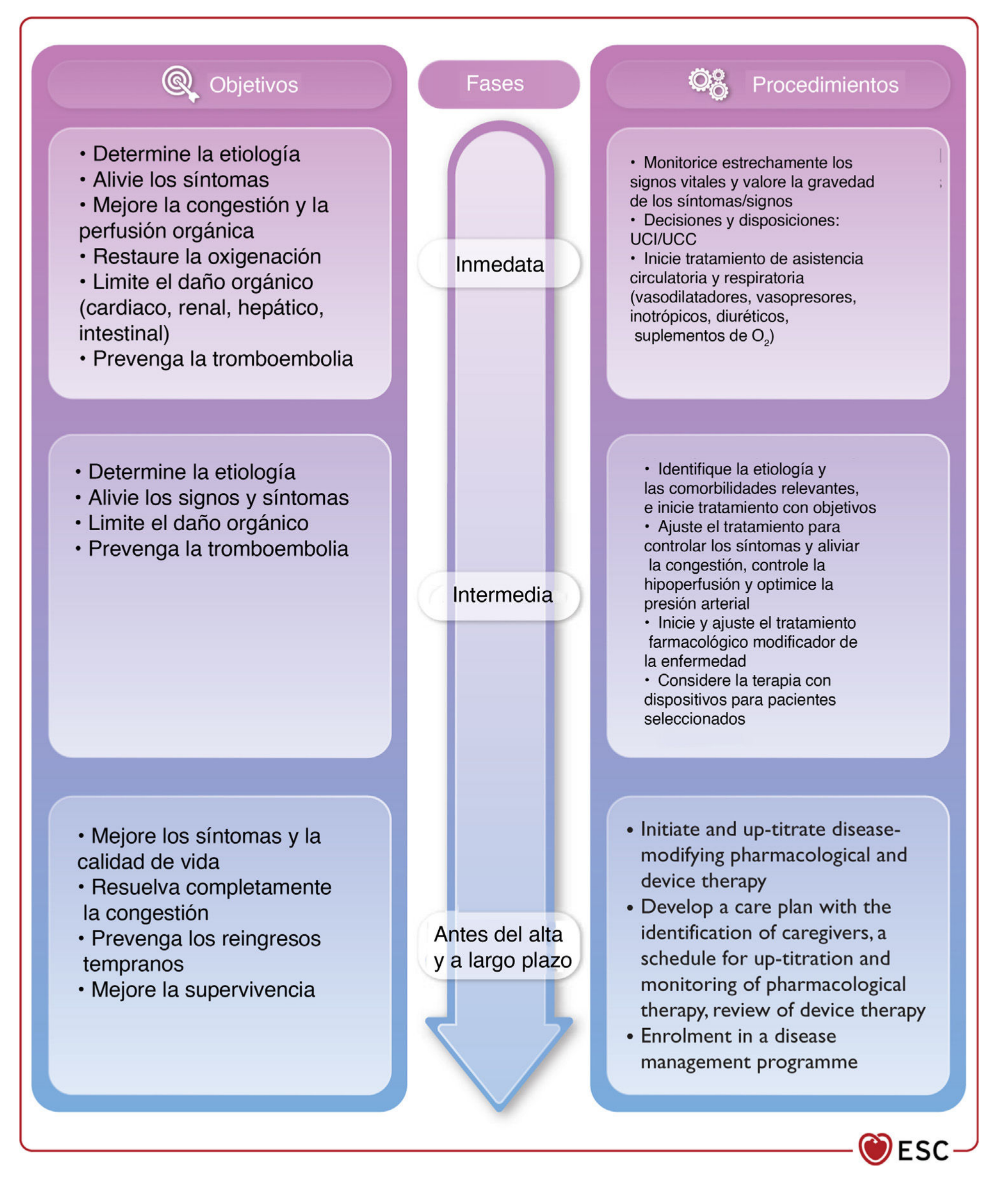


Figura 11. Etapas del tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. UCC: unidad de cuidados coronarios; UCI: unidad de cuidados intensivos.

diuréticos a dosis altas pueden causar una mayor activación neurohormonal y alteraciones electrolíticas, y suelen asociarse con peores resultados, aunque no se ha podido probar una relación causa-efecto en análisis retrospectivos[463–466]. Con base en estas observaciones, puede ser apropiado iniciar el tratamiento diurético intravenoso con dosis bajas para evaluar la respuesta al tratamiento y aumentar la dosis si la respuesta es insuficiente.

El tratamiento diurético se debe iniciar con una primera dosis intravenosa de furosemida o la dosis equivalente de bumetanida o torasemida, correspondiente a 1-2 veces la dosis oral diaria administrada al paciente antes del ingreso. Si el paciente no recibía tratamiento diurético oral, se puede prescribir una dosis inicial de furosemida de 20-40 mg o un bolo intravenoso de torasemida 10-20 mg[145,467]. La furosemida se puede administrar en 2-3 bolos diarios o como infusión continua. No se recomienda la administración de un único bolo diario debido a la posibilidad de retención de sodio después de la administración[145,461]. En caso de infusión continua, se puede administrar una dosis de carga para alcanzar antes un estado estable. La respuesta a los diuréticos se debe evaluar poco tiempo después de iniciado el tratamiento determinando el contenido de sodio en orina a las 2-6 h y la diuresis cada hora. Una respuesta satisfactoria al tratamiento diurético se define como un contenido de sodio en orina > 50-70 mEq/l a las 2 h o una diuresis > 100-150 ml/h durante las primeras 6 h[145,468]. Si la respuesta diurética es insuficiente, se puede doblar la dosis de diuréticos del asa intravenosos y después evaluar la respuesta al tratamiento[145]. Si la respuesta sigue siendo insuficiente (p. ej., una diuresis < 100 ml/h con la dosis doble de diuréticos del asa, se puede considerar la administración de otra clase de diuréticos que actúan en diferentes zonas, como tiacidas, metolazona o acetazolamida. Esta combinación precisa de la vigilancia estrecha de los electrolitos séricos y la función renal (figura 13)[145,469,470]. Esta estrategia, basada en la evaluación temprana y frecuente de la respuesta diurética, permite comenzar el tratamiento con dosis relativamente bajas de diuréticos del asa y ajustar frecuentemente las dosis, con lo cual es menos probable que se produzca deshidratación y un aumento de la creatinina sérica. La dosis de diuréticos del asa se debe disminuir progresivamente cuando se

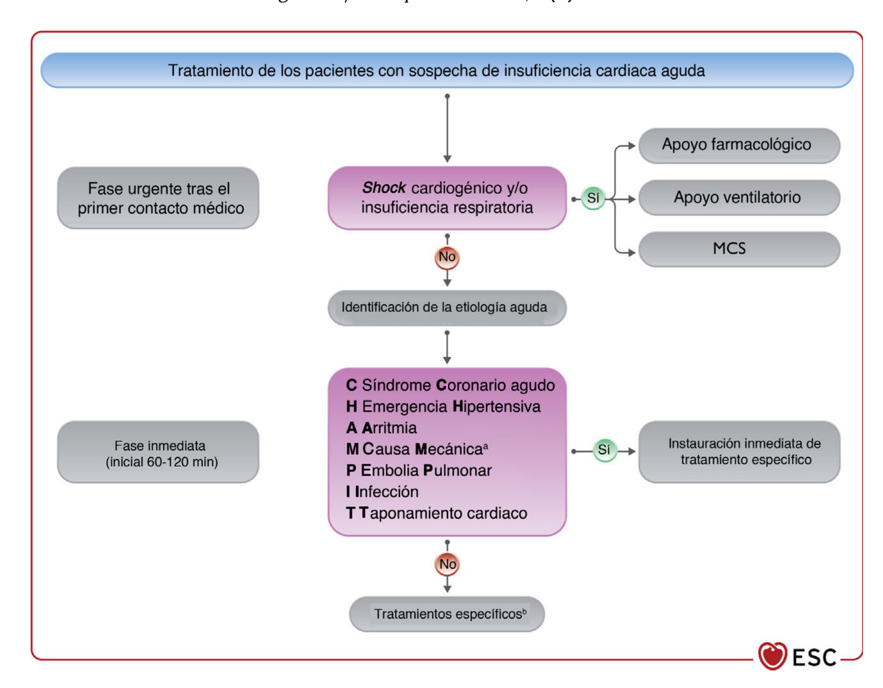


Figura 12. Tratamiento inicial de la insuficiencia cardiaca aguda. ACM: asistencia circulatoria mecánica. [a]Causa mecánica aguda: rotura miocárdica que complica el síndrome coronario agudo (rotura de la pared libre, comunicación interventricular, insuficiencia mitral aguda), traumatismo torácico o intervención cardiaca, incompetencia de válvula nativa o protésica secundaria a endocarditis, disección o trombosis aórtica). [b]Véase en las figuras 7-10 los tratamientos específicos para distintas presentaciones clínicas.

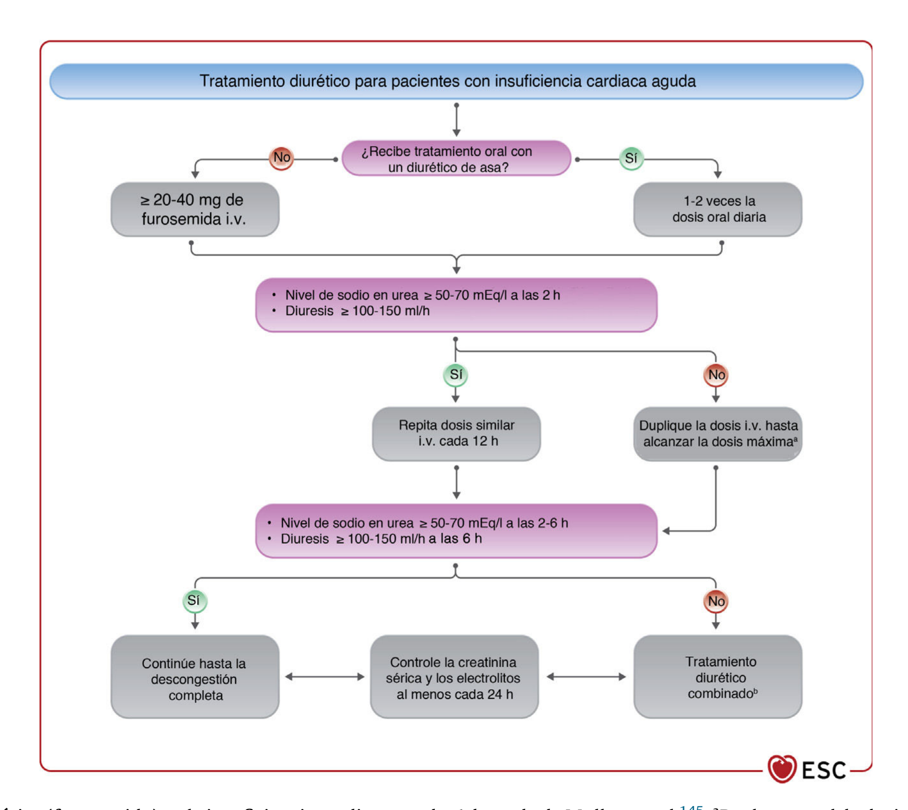


Figura 13. Tratamiento diurético (furosemida) en la insuficiencia cardiaca aguda. Adaptada de Mullens et al.[145]. [a]Por lo general, la dosis máxima diaria de diuréticos i.v. es 400-600 mg de furosemida, pero se puede considerar la administración de dosis de hasta 1.000 mg para pacientes con insuficiencia renal grave. [b]El tratamiento combinado es agragar al diurético del asa otro diurético con una vía de acción distinta, como tiacidas, metolazona o acetozolamida.

alcance un significativo equilibrio de fluidos negativo. Hasta la fecha, este algoritmo de tratamiento diurético se basa más que nada en la opinión de expertos[145,461].

La transición a tratamiento oral se debe comenzar cuando el estado clínico del paciente sea estable. Se recomienda que, tras el alivio de la congestión, se mantenga el tratamiento con las dosis más bajas posibles de diuréticos del asa para evitar la congestión[463,471]. Además, se debe evitar que los pacientes con congestión persistente reciban el alta del hospital, ya que la congestión es uno de los más importantes predictores del aumento de muertes y rehospitalizaciones[462,472]. Por ello, se tendrá especial cuidado en lograr un estado de descongestión adecuado y establecer un régimen efectivo de tratamiento diurético a largo plazo antes del alta[427,473].

11.3.4. Vasodilatadores

Los vasodilatadores intravenosos, como los nitratos o el nitroprusiato (tabla 21 del material adicional), dilatan los vasos venosos y arteriales, lo cual lleva a una reducción del retorno venoso al corazón, la congestión y la poscarga y un aumento del volumen latido y el consiguiente alivio de los síntomas. Los nitratos actúan fundamentalmente en venas periféricas, mientras que el nitroprusiato es un dilatador con un efecto arterial y venoso más equilibrado[474,475]. Debido a sus mecanismos de acción, los vasodilatadores intravenosos pueden ser más efectivos que los diuréticos para los pacientes con edema pulmonar agudo causado por un aumento de la poscarga y una redistribución de fluidos a los pulmones, con ninguna o mínima acumulación de fluidos[427,476–478]. No obstante, 2 ECDA recientes que compararon el tratamiento estándar con el uso intensivo, temprano y mantenido de vasodilatadores no lograron demostrar un efecto beneficioso de los vasodilatadores intravenosos comparados con diuréticos a dosis altas[479,480]. Por lo tanto, hasta ahora no se puede apoyar un régimen basado en el tratamiento con vasodilatadores en lugar del tratamiento convencional.

Pueden considerarse los vasodilatadores intravenosos para aliviar los síntomas de ICA siempre que la PAS sea > 110 mmHg. Se puede comenzar con dosis bajas y aumentarlas gradualmente hasta lograr una mejoría del estado clínico manteniendo el control de la PA. Los nitratos generalmente se administran con un bolo inicial seguido de infusión continua. También se pueden administrar en bolos continuos. La nitroglicerina se puede administrar en 1-2 bolos para los pacientes con hipertensión grave y edema pulmonar agudo[477]. Deben tomarse precauciones para evitar la hipotensión causada por una reducción excesiva de la precarga y la poscarga. Por esta razón, se debe tener la máxima prudencia al aplicarlos a los pacientes con HVI o estenosis aórtica grave. Sin embargo, se han observado efectos favorables en pacientes con disfunción sistólica del VI y estenosis aórtica tras administrar los vasodilatadores con monitorización estrecha de los parámetros hemodinámicos[481].

11.3.5. Inotrópicos

Los inotrópicos siguen siendo necesarios para el tratamiento de los pacientes con gasto cardiaco bajo e hipotensión (tabla 22). Se debe reservarlos para los pacientes con disfunción sistólica del VI y PAS baja (< 90 mmHg) que afecta a la perfusión de órganos vitales. En cualquier caso, los inotrópicos deben emplearse con precaución, empezando por dosis bajas seguidas de un aumento gradual de la dosis bajo estrecha vigilancia[387,388].

Los inotrópicos, especialmente los que tienen mecanismos adrenérgicos, pueden causar taquicardia sinusal, aumentar la frecuencia ventricular en pacientes con FA, inducir isquemia miocárdica y arritmias y aumentar la mortalidad[387,388,430,478]. El levosimendán o los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 3 son preferibles a la dobutamina para los pacientes tratados con BB, ya que actúan a través de mecanismos independientes[482,483]. Las limitaciones más importantes del levosimendán y los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 3 son la vasodilatación periférica excesiva y la hipotensión, especialmente cuando se administran a dosis altas o se comienza con la administración de un bolo[482,484].

Tabla 22
Inotrópicos y vasopresores empleados para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda

Fármaco	Tasa de infusión
Dobutamina	2-20 μg/kg/min (β+)
Dopamina	3-5 μg/kg/min; inotrópico (β+) > 5 μg/kg/min: inotrópico (β+), vasopresor (α+)
Milrinona	0,375-0,75 μg/kg/min
Enoximona	5-20 μg/kg/min
Levosimendán	0,1 μg/kg/min; se puede reducir a 0,05 o aumentar a 0,2 μg/kg/min
Norepinefrina	0,2-1,0 μg/kg/min
Epinefrina	0,05-0,5 μg/kg/min

11.3.6. Vasopresores

Los vasopresores para el tratamiento de la ICA se muestran en la tabla 22. Entre los fármacos con una potente acción vasoconstrictora arterial periférica, la norepinefrina es preferible para los pacientes con hipotensión grave. El objetivo es aumentar la perfusión de los órganos vitales, aunque esto sea a costa de un aumento de la poscarga del VI. Por ello, se puede considerar la combinación de norepinefrina con un inotrópico, sobre todo para los pacientes con IC avanzada y *shock* cardiogénico.

Algunos estudios, aunque con limitaciones, respaldan la norepinefrina como de primera elección frente a la dopamina o la epinefrina. La dopamina se comparó con la norepinefrina como primera línea de tratamiento para pacientes en *shock* y se asoció con más complicaciones arrítmicas y mayor mortalidad en los pacientes en *shock* cardiogénico, pero no en aquellos en *shock* hipovolémico o séptico. Aunque el estudio incluyó a 1.679 pacientes, solo se obtuvo significación estadística en el análisis de un subgrupo de 280 pacientes con *shock* cardiogénico, y menos del 10% de los pacientes sufrieron un IM. Debido a que no se obtuvieron datos sobre revascularización, no se puede generalizar los resultados[485]. En otro estudio aleatorizado y prospectivo, se comparó la epinefrina con la norepinefrina en pacientes en *shock* cardiogénico causado por IAM[486]. El estudio se interrumpió prematuramente debido a una mayor incidencia de *shock* refractario con epinefrina, que también se asoció con una frecuencia cardiaca más alta y acidosis láctica. A pesar de las limitaciones del estudio relacionadas con su tamaño relativamente pequeño, el seguimiento corto y la falta de datos sobre las dosis máximas alcanzadas, los resultados muestran mayores eficacia y seguridad de la norepinefrina. Estos resultados son compatibles con un metanálisis que incluyó a 2.583 pacientes con *shock* cardiogénico, en el que con epinefrina se observó un aumento del riesgo de muerte a 3 veces el de la norepinefrina en este grupo de pacientes[487]. En cualquier caso, la falta de información sobre las dosis, la duración del tratamiento y la etiología hace que estos resultados se deban considerar parcialmente exploratorios.

11.3.7. Opiáceos

Los opiáceos alivian la disnea y la ansiedad. Se pueden usar como sedantes durante la ventilación no invasiva con presión positiva para la adaptación del paciente. Los efectos secundarios dependientes de la dosis incluyen náuseas, hipotensión, bradicardia y depresión respiratoria.

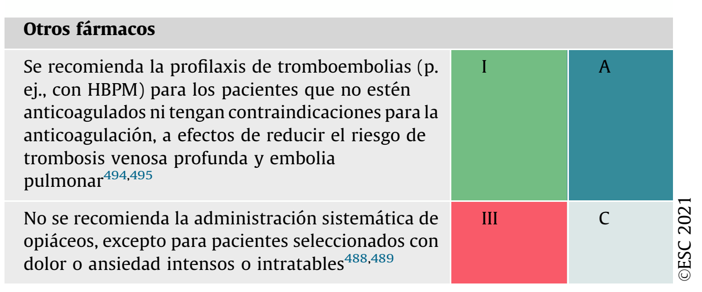
Análisis retrospectivos indican que la administración de morfina se asocia con una mayor frecuencia de ventilación mecánica, hospitalizaciones prolongadas, más ingresos en la unidad de cuidados intensivos y mayor mortalidad[488–491]. Por lo tanto, no se recomienda utilizar los opiáceos en la ICA, aunque se pueden considerar para pacientes seleccionados, particularmente en caso de dolor y ansiedad intensos o intratables o en el contexto de los cuidados paliativos.

Recomendaciones sobre el tratamiento inicial de la insuficiencia cardiaca aguda

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]
Oxígeno y asistencia ventilatoria		
Se recomienda la administración de oxígeno y asistencia ventilatoria para los pacientes con $SpO_2 < 90\%$ o $PaO_2 < 60$ mmHg a efectos de corregir la hipoxemia	I	C
Se recomienda la intubación del paciente en caso de insuficiencia respiratoria progresiva pese a la administración de oxígeno y ventilación no invasiva[448]	I	C
Se debe considerar la ventilación no invasiva con presión positiva para los pacientes con trastornos respiratorios (frecuencia respiratoria > 25 rpm, $SpO_2 < 90\%$), que se aplicará lo antes posible para disminuir el déficit respiratorio y la tasa de intubación endotraqueal mecánica[448]	IIa	B
Diuréticos		
Se recomiendan los diuréticos i.v. para todo paciente con ICA ingresado con síntomas o signos de sobrecarga de fluidos para mejorar los síntomas[145]	I	C
Se puede considerar la combinación de un diurético del asa con una tiacida para los pacientes con edema resistente que no responde al aumento de dosis de diuréticos del asa[145]	IIa	B
Vasodilatadores		
Se puede considerar la administración de vasodilatadores i.v. a los pacientes con ICA y PAS > 110 mmHg como tratamiento inicial para mejorar los síntomas y reducir la congestión[475–477,479,480]	IIb	B
Inotrópicos		
Se puede considerar la administración de inotrópicos a los pacientes con PAS < 90 mmHg y evidencia de hipoperfusión que no responden al tratamiento estándar, con carga de fluidos, a efectos de mejorar la perfusión periférica y mantener la función orgánica[387]	IIb	C
Debido a problemas de seguridad, no se recomienda la administración sistemática de inotrópicos, excepto cuando el paciente presente hipotensión sintomática y evidencia de hipoperfusión[387,467,478]	III	C
Vasopresores		
Se puede considerar la administración de un vasopresor (norepinefrina preferiblemente) a los pacientes en *shock* cardiogénico para aumentar la PA y la perfusión de órganos vitales[485–487]	IIb	B

(Continuación)

Recomendaciones sobre el tratamiento inicial de la insuficiencia cardiaca aguda



Otros fármacos		
Se recomienda la profilaxis de tromboembolias (p. ej., con HBPM) para los pacientes que no estén anticoagulados ni tengan contraindicaciones para la anticoagulación, a efectos de reducir el riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar[494,495]	I	A
No se recomienda la administración sistemática de opiáceos, excepto para pacientes seleccionados con dolor o ansiedad intensos o intratables[488,489]	III	C

HBPM: heparina de bajo peso molecular; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; i.v.: intravenoso; PaO^2: presión parcial de oxígeno; PAS: presión arterial sistólica; SpO^2: saturación de oxígeno transcutánea.
[a]Clase de recomendación.
[b]Nivel de evidencia.

11.3.8. Digoxina

La administración de digoxina se debe considerar para los pacientes con FA y frecuencia ventricular rápida (> 110 lpm) pese al tratamiento con BB (véase también la sección 12.1.1)[151,492,493]. Se puede administrar en bolos intravenosos de 0,25-0,5 mg si no se administró previamente. Sin embargo, para los pacientes con comorbilidades (p. ej., ERC) u otros factores que afecten al metabolismo de la digoxina (incluidos otros fármacos) o los pacientes mayores, es difícil establecer teóricamente la dosis de mantenimiento, por lo que se debe determinar las concentraciones séricas de digoxina. La digitoxina es una posible alternativa a la digoxina que se está evaluando en un estudio aleatorizado con grupo de control con placebo (identificador: NCT03783429)[158].

11.3.9. Profilaxis de tromboembolias

Está recomendada la profilaxis de las tromboembolias con heparina (p. ej., HBPM) u otro anticoagulante, salvo que esté contraindicado o sea innecesario (por estar ya en curso un tratamiento con anticoagulantes orales)[494,495].

11.3.10. Asistencia circulatoria mecánica a corto plazo

Para los pacientes que se presentan en *shock* cardiogénico, puede ser necesaria la ACM con el objetivo de aumentar el gasto cardiaco y favorecer la perfusión de órganos vitales. La ACM temporal se puede servir como puente a recuperación, puente a la decisión o puente a puente[450–452]. La mejoría inicial del gasto cardiaco, la PA y el lactato arterial se pueden contrarrestar con un número significativo de complicaciones. No se dispone de datos suficientes y rigurosos sobre los resultados, por lo que el uso indiscriminado de la ACM para los pacientes en *shock* cardiogénico no se sustenta en la evidencia y requiere la participación de un equipo multidisciplinario que incluya especialistas con experiencia en implante y tratamiento, de forma similar a los requisitos descritos para los centros especializados en IC avanzada (sección 11.4 y tabla 22 del material adicional; véase también la sección 10.2.2 de esta guía)[376,496]. Estudios recientes muestran que una «estrategia multidisciplinaria estandarizada» basada en algoritmos predefinidos y combinada con una monitorización intensiva (monitorización hemodinámica invasiva, lactato, marcadores de daño orgánico) podría traducirse en una mejora de la supervivencia[497–499].

En el estudio IABPSHOCK-II no se observó ninguna diferencia en la mortalidad a los 30 días ni a largo plazo entre el balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA) y el TMO en pacientes en *shock* cardiogénico causado por IAM sometidos a revascularización temprana[500–502]. Con base en estos resultados, no se recomienda el uso sistemático de BCIA para pacientes en *shock* cardiogénico tras el IM; no obstante, se podría considerar como tratamiento puente a la decisión, puente a recuperación o puente a puente, especialmente si el *shock* cardiogénico no está causado por SCA y es refractario a tratamiento farmacológico.

Otros dispositivos de ACM temporal se compararon con el BCIA en estudios aleatorizados pequeños y análisis ajustados por tendencia, pero no se obtuvieron resultados concluyentes[503–507]. Asimismo, son necesarios estudios aleatorizados que comparen el oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO) con BCIA o tratamiento médico. Un metanálisis de estudios observaciones mostró resultados favorables de pacientes en *shock* cardiogénico o parada cardiaca al recibir tratamiento con ECMO venoarterial comparados con los controles[508]. El ECMO venoarterial también se puede considerar en la miocarditis fulminante y otras entidades causantes de *shock* cardiogénico[509]. Dependiendo de la gravedad de la disfunción miocárdica y la insuficiencia mitral o aórtica concomitante, el ECMO venoarterial puede aumentar la poscarga del VI, la presión telediastólica del VI y la congestión pulmonar. En estos casos, es imprescindible descargar el VI mediante septostomía auricular/catéter de drenaje ventricular izquierdo o añadiendo un dispositivo de descarga ventricular como el Impella[510,511].

Recomendaciones sobre la asistencia circulatoria mecánica a corto plazo para pacientes en *shock* cardiogénico

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]
Se debe considerar la ACM temporal para pacientes en *shock* cardiogénico como tratamiento puente a la recuperación, puente a la decisión o puente a puente. Otras indicaciones son el tratamiento de la causa del *shock* cardiogénico o la ACM a largo plazo o el trasplante	IIa	C
Se puede considerar el BCIA para pacientes en *shock* cardiogénico como tratamiento puente a la recuperación, puente a la decisión o puente a puente, incluido el tratamiento de la causa del *shock* cardiogénico (complicación mecánica del IAM) o ACM a largo plazo o trasplante[450]	IIb	C
No se recomienda el uso sistemático del BCIA para tratar el *shock* cardiogénico tras el IM[500–502]	III	B

ACM: asistencia circulatoria mecánica; BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico; IAM: infarto agudo de miocardio; IM: infarto de miocardio.
[a]Clase de recomendación.
[b]Nivel de evidencia.

11.3.11. Evaluación previa al alta y planificación de la atención tras el alta

Un porcentaje significativo de pacientes con ICA reciben el alta con una pérdida de peso mínima o nula y, lo que es más importante, con congestión persistente[427,472]. La congestión persistente antes del alta se asocia con mayor riesgo de reingreso y muerte[426,472]. Por lo tanto, se debe optimizar el tratamiento, incluidas las dosis de diuréticos, para mantener al paciente sin síntomas de congestión.

En los pacientes con IC en descompensación aguda, se debe continuar el TMO oral, excepto cuando haya inestabilidad hemodinámica (hipotensión sintomática), función renal muy deteriorada o hiperpotasemia, en cuyo caso se puede reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Cuando se alcance la estabilización hemodinámica mediante tratamiento intravenoso, se debe optimizar el tratamiento oral antes del alta[467]. Los objetivos más importantes de la optimización del tratamiento son 3: en primer lugar, aliviar la congestión; segundo, tratar comorbilidades como el déficit de hierro que tienen impacto en la evolución después del alta[512], y tercero, iniciar o restaurar el TMO asociado con efectos beneficiosos en los resultados. Las dosis se deben ajustar antes del alta y en la fase temprana tras esta.

Se ha observado en estudios clínicos que la optimización del tratamiento farmacológico se asocia con menos riesgo de reingreso a los 30 días, aunque hasta la fecha no se han llevado a cabo estudios prospectivos aleatorizados[103,467,513]. Análisis retrospectivos muestran que la interrupción o la reducción del tratamiento con BB durante las hospitalizaciones por ICA se asocia con peores resultados[514]. La instauración de tratamiento con un INRA para pacientes con IC-FEr estables recientemente hospitalizados, incluidos los no tratados previamente con IECA/ARA-II, es segura y se debe considerar en este contexto[106,107]. Recientemente, un estudio prospectivo aleatorizado demostró la seguridad y los mejores resultados del tratamiento con sotagliflozina para pacientes diabéticos hospitalizados por IC, independientemente de la FEVI[136].

Se recomienda una consulta de seguimiento 1 o 2 semanas después del alta[515,516]. Esta consulta debe incluir el examen de signos y síntomas de IC, estado volémico, PA, frecuencia cardiaca y pruebas de laboratorio, que incluyan la función renal, electrolitos y posiblemente PN. También se debe determinar el estado del hierro y la función hepática, si no se ha hecho antes del alta. Con base en la evaluación clínica y las pruebas de laboratorio, se debe instaurar o ajustar el tratamiento modificador de la IC-FEr. Estudios prospectivos muestran que esta estrategia se asocia con tasas más bajas de reingresos a los 30 días, aunque hasta ahora no se han llevado a cabo estudios prospectivos aleatorizados[513,516–518].

12. COMORBILIDADES CARDIOVASCULARES

12.1. Arritmias y alteraciones de la conducción

12.1.1. Fibrilación auricular

La FA y la IC coexisten frecuentemente[519,520], y se pueden causar o exacerbar la una a la otra mediante diferentes mecanismos, como el remodelado estructural, la activación de sistemas neurohormonales y la disfunción del VI relacionada con la frecuencia[519–523].

El porcentaje de pacientes con IC que sufren FA aumenta con la edad y la gravedad de la IC. Cuando la FA es la causa de la IC, el curso clínico parece más favorable que con otras causas de la IC (la llamada taquimiocardiopatía)[524]. Por el contrario, el desarrollo de FA en pacientes con IC crónica se asocia con peor pronóstico, ictus y aumento de la mortalidad[525,526].

El tratamiento de los pacientes con IC y FA concomitantes se resume en la figura 14[7,521] e incluye:

- Identificación y tratamiento de las posibles causas o factores desencadenantes de la FA.
- Tratamiento de la IC.
- Prevención de complicaciones embólicas.
- Control de la frecuencia cardiaca.
- Control del ritmo cardiaco.

Recomendaciones sobre la atención antes del alta y el seguimiento temprano después del alta de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]
Se recomienda evaluar exhaustivamente a los pacientes hospitalizados por IC para descartar signos de congestión antes del alta y optimizar el tratamiento oral[427,472]	I	C
Se recomienda la administración de tratamiento farmacológico oral basado en la evidencia antes del alta[103,513]	I	C
Se recomienda una consulta de seguimiento 1-2 semanas después del alta para descartar signos de congestión, examinar la tolerancia al tratamiento farmacológico e iniciar o ajustar el tratamiento basado en la evidencia[517,518]	I	C
Se debe considerar la carobximaltosa férrica en caso de déficit de hierro, definido como ferritina sérica < 100 ng/ml o 100-299 ng/ml con Sat-T < 20%, para mejorar los síntomas y reducir las hospitalizaciones[512]	IIa	B

IC: insuficiencia cardiaca; Sat-T: saturación de transferrina.
[a]Clase de recomendación.
[b]Nivel de evidencia.

Identificación de factores desencadenantes y tratamiento de la FA

Se debe identificar y corregir las causas potenciales o los factores precipitantes, como hipertiroidismo, alteraciones electrolíticas, hipertensión no controlada, valvulopatía mitral e infección.

El empeoramiento de la congestión causado por la FA se debe tratar con diuréticos. El alivio de la congestión puede reducir la respuesta simpática y la frecuencia ventricular y aumentar la posibilidad de un retorno espontáneo a ritmo sinusal. La presencia de FA disminuye o elimina el beneficio pronóstico de los bloqueadores beta y hace que la ivabradina sea inefectiva[12,125]. Algunos tratamientos de la IC reducen el riesgo de FA, como los IECA, que lo reducen ligeramente, y quizá la TRC[7,527].

Prevención de complicaciones embólicas

Salvo que existan contraindicaciones, se recomienda la administración de un anticoagulante oral a largo plazo para todos los pacientes con FA paroxística, persistente o permanente. Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) son preferibles para la prevención de complicaciones tromboembólicas en los pacientes con FA sin estenosis mitral grave o válvula protésica mecánica, ya que tienen una eficacia similar a la de los antagonistas de la vitamina K (AVK) pero con menos riesgo de hemorragia intracraneal[528].

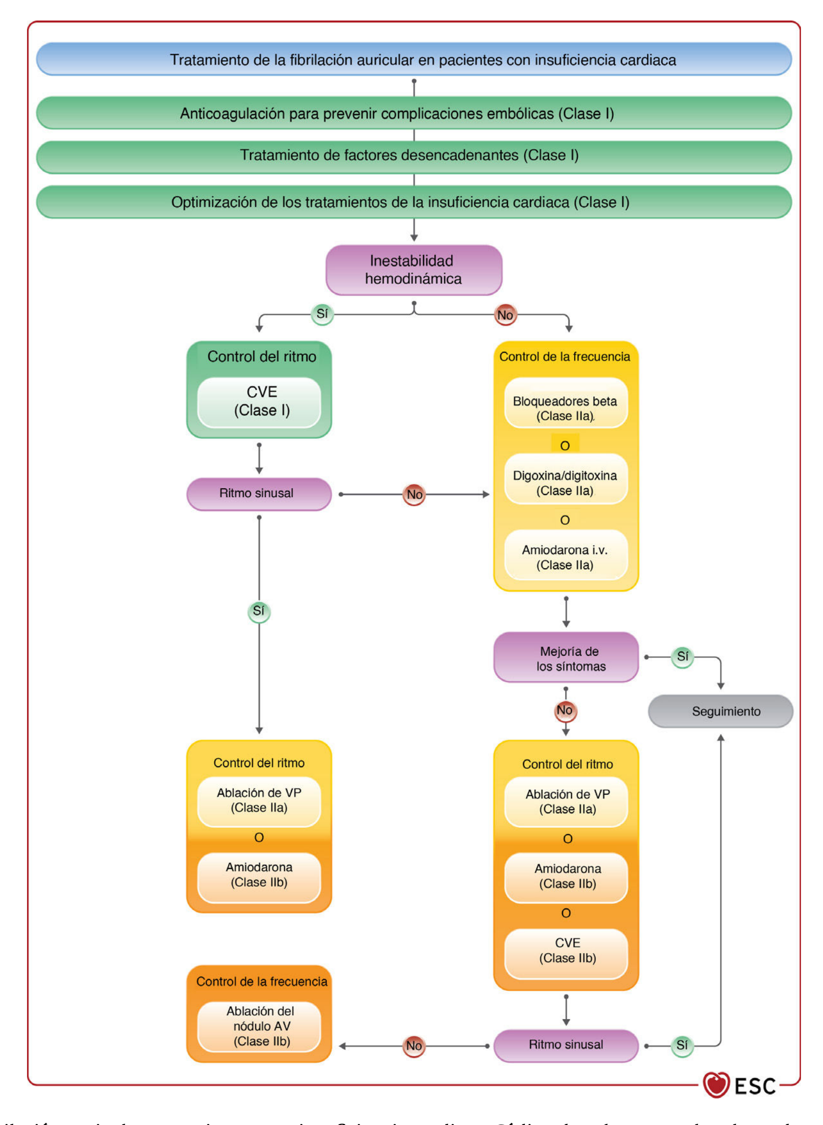


Figura 14. Tratamiento de la fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardiaca. Código de colores para las clases de recomendación: verde para clase I; amarillo para clase IIa; anaranjado para la clase IIb; rojo para la clase III (véase la tabla 1 para más detalles sobre las clases de recomendación). AV: auriculoventricular; CVE: cardioversión eléctrica; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardiaca; VP: venas pulmonares.

Se puede considerar el cierre de la orejuela de la aurícula derecha para los pacientes con IC y FA que tienen contraindicaciones al tratamiento anticoagulante oral, aunque los datos de estudios aleatorizados no incluyen a pacientes con esta contraindicación[529,530].

Control de la frecuencia cardiaca

Los datos sobre el control de la frecuencia cardiaca de los pacientes con IC y FA no son concluyentes. En el estudio RACE II y en el análisis combinado de los estudios RACE y AFFIRM, se comparó una estrategia de control menos estricto de la frecuencia cardiaca en reposo, definida como < 110 lpm, frente a una estrategia de control estricto, definido como una frecuencia cardiaca en reposo < 80 lpm y < 110 lpm durante el ejercicio moderado[152,531]. Los estudios no encontraron ninguna diferencia en los resultados entre las 2 estrategias. Sin embargo, solo el 10% de los pacientes del estudio RACE II y el 17% de los incluidos en el análisis combinado tenían antecedentes de hospitalización por IC o NYHA II-III respectivamente[152,531]. La frecuencia cardiaca más alta se asoció con peores resultados en estudios observacionales[532,533]. Por lo tanto, es aceptable una estrategia inicial con un control de la frecuencia cardiaca menos estricto, pero con tratamiento dirigido a reducir la frecuencia cardiaca en caso de síntomas persistentes o disfunción cardiaca posiblemente relacionada con taquicardia (p. ej., miocardiopatía inducida por taquicardia)[7,534].

Los BB pueden servir para controlar la frecuencia cardiaca de los pacientes con IC-FEr o IC-FElr, dado que se ha demostrado su seguridad en este tipo de pacientes (véase la sección 5.3.2)[7,534,535]. La digoxina o digitoxina se pueden considerar cuando la frecuencia ventricular permanece alta pese al tratamiento con BB o en caso de contraindicaciones o intolerancia a estos fármacos[151,493,536]. También se pueden considerar como tratamiento alternativo a los BB. Para los pacientes en NYHA IV o inestabilidad hemodinámica, se puede considerar la administración de amiodarona intravenosa para reducir la frecuencia ventricular[537]. En el caso de la IC-FEc, no hay evidencia sólida que demuestre la eficacia de ningún fármaco. El estudio RATE-AF comparó la digoxina con bisoprolol en pacientes con FA persistente y síntomas de NYHA II-IV. Comparada con bisoprolol, la digoxina tuvo el mismo efecto en la calidad de vida a los 6 meses (variable principal) y un mayor efecto en las clases funcionales EHRA y NYHA[536]. Solo el 19% de los pacientes tenían una FEVI < 50%, por lo que se puede considerar que la mayoría de ellos tienen IC-FElr o IC-FEc[536].

Se puede considerar la ablación del nódulo AV para pacientes con un control inadecuado de la frecuencia cardiaca a pesar el tratamiento farmacológico y que no son elegibles para el control del ritmo mediante ablación con catéter o para pacientes con marcapasos biventricular[7,538–540].

Control del ritmo cardiaco

Tras valorar el riesgo tromboembólico, se recomienda la cardioversión eléctrica urgente en el contexto de la descompensación aguda de la IC para los pacientes con frecuencia ventricular rápida e inestabilidad hemodinámica. Asimismo, se debe considerar la cardioversión para mejorar los síntomas de los pacientes con FA persistente y sintomática a pesar del TMO. Para pacientes sin tratamiento anticoagulante indefinido que tienen un episodio de FA de más de 48 h, es necesaria la anticoagulación oral terapéutica durante al menos 3 semanas o ecocardiografía transesofágica antes de la cardioversión[7]. En caso de ser preferible la cardioversión farmacológica, la amiodarona es el fármaco de elección, ya que otros fármacos antiarrítmicos (propafenona, flecainida, dronedarona) se asocian con peores resultados en la IC-FEr[186,534,541–544]. La amiodarona ayuda a mantener a los pacientes con IC en ritmo sinusal después de la cardioversión[545,546].

Los estudios que incluyeron a pacientes con IC y compararon estrategias de control de la frecuencia frente al control del ritmo a base de tratamiento antiarrítmico no lograron demostrar ningún beneficio de una estrategia frente a la otra[547–550]. Más recientemente, el estudio EAST-AFNET 4, que incluyó a pacientes con FA de nueva aparición, el 28,6% con IC, se interrumpió antes de tiempo después de un seguimiento medio de 5,1 años debido a la baja incidencia de la variable principal compuesta de muerte, ictus u hospitalización por empeoramiento de la IC o SCA en los pacientes asignados a la estrategia de control temprano del ritmo cardiaco comparados con el tratamiento habitual[551]. Los pacientes asignados a la estrategia de control del ritmo cardiaco, sin embargo, tuvieron un seguimiento más estrecho, lo que podría haber influido en sus mejores resultados. La ablación con catéter se llevó a cabo en una minoría de pacientes del grupo de control del ritmo cardiaco (19,4%)[551].

La ablación con catéter de la aurícula izquierda se comparó con tratamiento farmacológico para el control de la frecuencia o el ritmo cardiacos en 363 pacientes con FA persistente o paroxística, FEVI < 35% y un dispositivo implantado (DAI o TRC-D) reclutados en el estudio CASTLE-AF[552]. La variable principal de muerte por cualquier causa u hospitalización por IC ocurrió en menos pacientes del grupo de ablación que en el grupo de tratamiento farmacológico: 51 pacientes (28,5%) frente a 82 (44,6%) (*hazard ratio* [HR] = 0,62; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,43-0,87; p = 0,007). Además, la incidencia de otras variables de valoración, como muerte cardiovascular o por cualquier causa o empeoramiento de la IC, fue menor en el grupo de ablación[552]. Este estudio indica que la ablación con catéter puede mejorar el pronóstico de los pacientes con IC-FEr. No obstante, el estudio reclutó una población muy seleccionada (363 de 3.013 pacientes), no tenía enmascaramiento, hubo cruce de tratamiento entre grupos y el número de eventos fue bajo: 24 (13,4%) frente a 46 (25,0%) muertes por cualquier causa y 37 (20,7%) frente a 66 (35,9%) hospitalizaciones por IC en el grupo de ablación o de tratamiento farmacológico respectivamente[552].

El estudio CABANA, iniciado por el investigador, sin enmascaramiento, multicéntrico y aleatorizado, reclutó a 2.204 pacientes con FA sintomática. El estudio no logró demostrar un beneficio de la estrategia de ablación de la FA frente al tratamiento farmacológico en la variable principal compuesta de muerte, ictus discapacitante, sangrado grave o parada cardiaca en la población total[553]. En un análisis de 778 pacientes (35%) con síntomas de NYHA II o superior, la variable principal ocurrió en 34 pacientes (9,0%) del grupo de ablación con catéter frente a 49 (12,3%) del grupo de tratamiento farmacológico (HR = 0,64; IC95%, 0,41-0,99)[554]. No obstante, en este estudio el número de eventos también fue pequeño y la IC se definió solo con base en los síntomas, solo estuvo disponible la FEVI del 73% de los pacientes (> 50% y 40-49% en el 79 y el 11,7% de los casos respectivamente)[554]. Tanto el estudio CASTLE-AF como el CABANA mostraron un efecto altamente significativo de la ablación con catéter en los síntomas de los pacientes[552–554].

Otros 2 estudios prospectivos y aleatorizados reclutaron a pacientes con IC-FEr y FA persistente que se asignaron aleatoriamente a ablación con catéter o tratamiento farmacológico en uno de ellos (estudio AMICA, n = 140) y ablación con catéter o amiodarona en el otro (estudio AATAC, n = 203)[555,556]. El primer estudio no logró demostrar ninguna diferencia en el aumento de la FEVI entre los 2 grupos[555]. El segundo estudio mostró la superioridad de la ablación con catéter con respecto a la recurrencia de la FA (variable principal), además de una reducción de las hospitalizaciones no planificadas y la mortalidad[556]. Al contrario que el estudio AMICA[555], pero en concordancia con el estudio CASTLE-AF[552], el estudio AATAC también mostró el beneficio de la ablación con catéter en la FEVI[556].

En conclusión, no hay suficiente evidencia a favor de una estrategia del control del ritmo cardiaco con tratamiento

Recomendaciones sobre el tratamiento de la fibrilación auricular para pacientes con insuficiencia cardiaca

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]
Anticoagulación		
Se recomienda la anticoagulación oral indefinidamente para los pacientes con FA, IC y una puntuación CHA_2DS_2-VASc ≥ 2 los varones o ≥ 3 las mujeres[7]	I	A
Se recomiendan los ACOD en lugar de los AVK para los pacientes con IC, excepto para aquellos con estenosis mitral grave o válvula cardiaca protésica[528,558]	I	A
Se debe considerar el tratamiento anticoagulante oral indefinidamente para la prevención del ictus de los pacientes con FA y una puntuación CHA_2DS_2-VASc de 1 los varones o 2 las mujeres[7,559]	IIa	B
Control de la frecuencia cardiaca		
Se debe considerar la administración de BB para el control de la frecuencia cardiaca a corto y largo plazo de los pacientes con IC y FA[535]	IIa	B
Se debe considerar la digoxina cuando la frecuencia ventricular siga alta pese al tratamiento con BB o cuando haya contraindicaciones o intolerancia a estos fármacos[536]	IIa	C
Cardioversión		
Se recomienda la cardioversión eléctrica urgente en el contexto de la descompensación aguda de la IC de los pacientes que presentan frecuencia ventricular alta e inestabilidad hemodinámica	I	C
Se puede considerar la cardioversión para los pacientes cuya FA se asocia con el empeoramiento de los síntomas de IC pese al tratamiento farmacológico óptimo[7,541]	IIb	B
Ablación con catéter de la FA		
En caso de una asociación clara entre la FA paroxística o persistente y el empeoramiento de los síntomas de IC que persisten pese al tratamiento farmacológico óptimo, se debe considerar la ablación con catéter para prevenir o tratar la FA[552–554,557]	IIa	B

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; BB: bloqueadores beta; CHA2DS2-VASc: insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo (mujer); FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardiaca.
[a]Clase de recomendación.
[b]Nivel de evidencia.

farmacológico frente al control de la frecuencia cardiaca en los pacientes con IC y FA[547–551]. Los resultados de estudios aleatorizados sobre la ablación con catéter comparada con el tratamiento farmacológico mostraron una mejoría de los síntomas, mientras que los resultados sobre mortalidad y hospitalizaciones se basaron en un número relativamente pequeño de eventos que no permite extraer conclusiones definitivas[152,548–550,552–554,557].

12.1.2. Arritmias ventriculares

Las arritmias ventriculares pueden ser una complicación y en algunos casos una causa de IC. Los latidos ventriculares prematuros (LVP) frecuentes pueden llevar a disfunción sistólica reversible. Entre los factores probables, están la disincronía y las alteraciones en la absorción de calcio[560].

El tratamiento inicial de las arritmias ventriculares en la IC debe incluir la corrección de los potenciales factores desencadenantes (como alteraciones electrolíticas, en especial la hipopotasemia y la hiperpotasemia, y los fármacos proarrítmicos), además de la optimización del tratamiento farmacológico de la IC. Aunque la isquemia puede ser un factor desencadenante, no se ha demostrado que la revascularización pueda reducir el riesgo de arritmias ventriculares[561].

La amiodarona también es efectiva para suprimir las arritmias ventriculares. Sin embargo, no reduce la incidencia de muerte súbita o la mortalidad total[161]. Para los pacientes con miocardiopatía inducida por contracción ventricular prematura, se puede considerar la administración de amiodarona para reducir las arritmias recurrentes y mejorar los síntomas y la función del VI, aunque hay que tener en cuenta sus efectos secundarios. El uso de otros fármacos se trata en la sección 12.1 del material adicional.

La ablación de los LVP por radiofrecuencia puede mejorar la función del VI y, posiblemente, los resultados de los pacientes con taquimiocardiopatía cuando los LVP contribuyen a la disfunción del VI[562]. La reducción mantenida de la carga basal de LVP se asoció con menos riesgo de muerte cardiaca, trasplante cardiaco u hospitalización por IC durante el seguimiento[563,564].

12.1.3. Bradicardia sintomática, pausas y bloqueo auriculoventricular

Las indicaciones para el tratamiento con marcapasos de los pacientes con IC no son diferentes a las de pacientes con otras enfermedades cardiovasculares. Existen numerosas pruebas de que la estimulación eléctrica del VD puede tener efectos adversos en la función sistólica del VI, que llevaría en el largo plazo al desarrollo de IC[565]. Los pacientes con IC-FEr que requieren estimulación ventricular frecuente, p. ej., pacientes con bloqueo AV o FA lenta, y que tienen disfunción sistólica, deben recibir TRC en lugar del marcapasos convencional para evitar eventos adversos, como se demostró en el estudio BLOCK-HF[216]. En busca de una alternativa más fisiológica al marcapasos de VD, se está usando cada vez más la estimulación fisiológica[566]. En una comparación sin distribución aleatoria de 304 pacientes consecutivos con estimulación del BRI del haz de His y 433 pacientes consecutivos con estimulación del VD, el primer grupo tuvo menos hospitalizaciones por IC y mostró tendencia a reducción de la mortalidad[567]. Aunque esta técnica es prometedora, son necesarios más datos para confirmar su utilidad.

12.2. Síndromes coronarios crónicos

La EC es la causa más frecuente de IC en países industrializados, de ingresos medios y cada vez más en países de ingresos bajos. Se debe considerar la EC como posible causa de la IC en todo paciente con IC *de novo*.

El proceso diagnóstico de los pacientes con IC y síndrome coronario crónico (SCC) se describe en la GPC ESC 2019 sobre SCC[5]. Se debe evaluar minuciosamente a los pacientes con IC para detectar signos o síntomas de SCC. Para ello, se recomienda recoger la historia clínica y familiar, exploración física, ECG y pruebas de imagen[5]. La documentación de la isquemia mediante pruebas invasivas y no invasivas puede resultar difícil en los pacientes con IC debido a la posible intolerancia al ejercicio y los efectos del aumento de las presiones telediastólicas del VI. Se puede considerar la coronariografía y la angio-TC para confirmar la EC y su extensión y valorar la indicación de revascularización (véase la sección 4.3)[5].

12.2.1. Tratamiento farmacológico

Por su beneficio pronóstico, los BB son fundamentales en el tratamiento de los pacientes con IC-FEr y EC[116–120,568]. Se debe

considerar la ivabradina como una alternativa a los BB (si están contraindicados) o añadida al tratamiento antianginoso para pacientes en ritmo sinusal cuya frecuencia cardiaca sea ≥ 70 lpm[139,569]. Otros fármacos antianginosos (como amlodipino, felodipino, nicorandil, ranolazina y nitratos orales o transdérmicos) son efectivos para el tratamiento de los síntomas, aunque los datos sobre sus efectos son no significativos o insuficientes[5,570–574]. La trimetazidina parece tener efectos adicionales, como la mejoría de la función del VI y la capacidad de ejercicio en pacientes con IC-FEr y SCC tratados con BB[575–577]. Se puede considerar la administración de trimetazidina y otros fármacos antianginosos para pacientes con IC pese al tratamiento con BB y/o ivabradina. Los nitratos de acción corta deben usarse con precaución en los pacientes con IC, ya que causan hipotensión. El diltiazem y el verapamilo aumentan la incidencia de complicaciones relacionadas con la IC en los pacientes con IC-FEr, por lo que están contraindicados[578].

La figura 15 muestra un algoritmo para el empleo de medicamentos antianginosos en pacientes con IC-FEr.

Se puede considerar la administración de BB, nitratos de acción prolongada, bloqueadores de los canales de calcio (BCC), ivabradina, ranolazina, trimetazidina, nicorandilo y sus combinaciones en la IC-FEc para el alivio de la angina, pero no se puede esperar un beneficio en las variables relativas a la IC y las complicaciones coronarias.

En el estudio COMMANDER-HF, el rivaroxabán a dosis bajas (2,5 mg 2 veces al día) no aportó un beneficio pronóstico adicional para los pacientes con IC-FEr y SCC. Este estudio evaluó la eficacia y la seguridad del rivaroxabán como tratamiento para reducir el riesgo de muerte, IM o ictus de los pacientes con IC y EC tras un episodio de descompensación de la IC[579]. El estudio incluyó a pacientes con IC-FEr y un episodio reciente de empeoramiento de la IC ocurrido en los últimos 21 días desde la fecha de reclutamiento. Este grupo de pacientes tiene un riesgo alto de complicaciones relacionadas con la IC, que fueron la causa principal de las muertes y las hospitalizaciones en el estudio. El rivaroxabán no tuvo ningún efecto en estas complicaciones. Por el contrario, en un análisis no preespecificado de subgrupos del estudio COMPASS, el rivaroxabán a dosis bajas, además de ácido acetilsalicílico (AAS), se asoció con una reducción de eventos isquémicos en los pacientes con IC, principalmente con IC-FElr o IC-FEc[580]. Con base en estos resultados, se puede considerar la administración de dosis bajas de rivaroxabán para pacientes con EC (o enfermedad arterial periférica) e IC, FEVI > 40% y en ritmo sinusal cuando el riesgo de ictus sea alto y el riesgo hemorrágico, bajo.

12.2.2. Revascularización miocárdica

Los datos sobre el beneficio de la revascularización miocárdica para los pacientes con IC son escasos.

En el estudio STICH se comparó la cirugía de revascularización coronaria (CABG) con tratamiento farmacológico en pacientes con EC candidatos a CABG y con la función del VI reducida (FEVI ≤ 35%). En el seguimiento medio a los 56 meses, no hubo diferencias significativas entre el grupo de CABG y el de tratamiento farmacológico en cuanto a la tasa de mortalidad por cualquier causa, la variable principal del estudio[89]. En el informe del seguimiento a más largo plazo se reportó una reducción significativa de la mortalidad en el grupo de CABG frente al grupo de control (el 58,9 frente al 66,1%; HR = 0,84; IC95%, 0,73-0,97; p = 0,02) a los 10 años[581]. La muerte cardiovascular y la variable compuesta de muerte por cualquier causa u hospitalización por

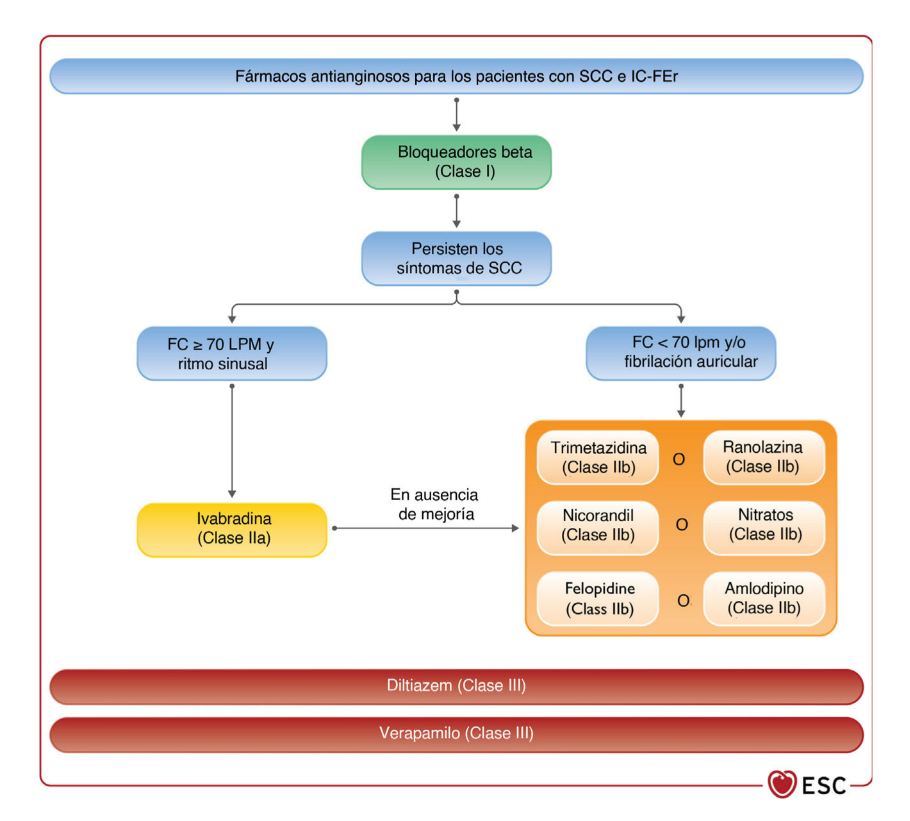


Figura 15. Algoritmo de tratamiento farmacológico para los síndromes coronarios crónicos en pacientes con IC-FEr. Código de colores para las clases de recomendación: verde para la clase I; amarillo para la clase IIa; anaranjado para la clase IIb; rojo para la clase III (véase la tabla 1 para más detalles sobre las clases de recomendación). FC: frecuencia cardiaca; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; SCC: síndrome coronario crónico.

causas cardiovasculares también se redujeron significativamente en el grupo de CABG en el seguimiento a los 10 años[581]. Análisis posteriores del estudio STICH indican que la viabilidad miocárdica, la angina y la isquemia no se relacionaron con los resultados tras la revascularización[92,93,582]. El estudio HEART no tuvo suficiente potencia estadística (solo incluyó a 138 pacientes de los 800 previstos) y no logró demostrar ninguna diferencia entre los pacientes con IC tratados con CABG o tratamiento farmacológico[583].

Actualmente no hay ningún estudio publicado que compare las intervenciones coronarias percutáneas (ICP) con el tratamiento farmacológico para los pacientes con IC-FEr, aunque el estudio REVIVED-BCIS2 acaba de finalizar la fase de reclutamiento de pacientes (identificador: NCT01920048)[584]. Además, tampoco hay estudios aleatorizados que comparen la ICP con la CABG, ya que en este tipo de estudios se excluye a los pacientes con IC-FEr. En un registro prospectivo, que incluyó a 4.616 pacientes con enfermedad multivaso e IC-FEr, las comparaciones ajustadas por tendencia mostraron una supervivencia similar (en el seguimiento medio de 2,9 años) entre los grupos de ICP y CABG, aunque se observó asociación entre la ICP y mayor riesgo de IM, especialmente en los pacientes con revascularización incompleta, y entre la CABG y mayor riesgo de ictus[585]. Un análisis ajustado por tendencia mostró un riesgo significativamente menor de muerte o eventos cardiovasculares graves en pacientes diabéticos con disfunción del VI y enfermedad multivaso tratados con CABG frente a ICP[586]. La CABG se asoció con mejores resultados que con ICP también en pacientes con disfunción moderada o grave del VI y enfermedad de tronco común izquierdo o EC compleja[587,588]. Dos metanálisis confirmaron que la CABG se asocia con mejores resultados tanto en mortalidad como en IM y repetición de la revascularización comparada con la ICP y/o el tratamiento farmacológico[589,590].

Recomendaciones sobre la revascularización miocárdica para pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]
Se debe considerar la CABG como estrategia de revascularización de primera elección para pacientes candidatos a cirugía, especialmente si tienen diabetes o enfermedad multivaso[581,587,588,590]	IIa	B
Se debe considerar la resvascularización coronaria para aliviar los síntomas persistentes de angina (o equivalentes) pese al TMO, incluidos fármacos antianginosos, para pacientes con IC-FEr, SCC y anatomía coronaria adecuada para revascularización	IIa	C
Para los candidatos a DAVI que requieren revascularización coronaria, se debe evitar la CABG si es posible	IIa	C
Se puede considerar la revascularización coronaria para mejorar la evolución de los pacientes con IC-FEr, SCC y anatomía coronaria adecuada para la revascularización, después de evaluar minuciosamente la relación riesgo-beneficio individual, que incluya la anatomía coronaria (estenosis proximal > 90% en grandes vasos o estenosis en tronco común izquierdo o descendente anterior izquierda proximal), comorbilidades, esperanza de vida y perspectivas del paciente	IIb	C
Se puede considerar la ICP como alternativa a la CABG con base en la evaluación del equipo cardiológico y teniendo en cuenta la anatomía coronaria, las comorbilidades y el riesgo quirúrgico	IIb	C

CABG: cirugía de revascularización coronaria; DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; ICP: intervención coronaria percutánea; SCC: síndrome coronario crónico; TMO: tratamiento médico óptimo.
[a]Clase de recomendación.
[b]Nivel de evidencia.

12.3. Valvulopatías cardiacas

12.3.1. *Estenosis aórtica*

La estenosis aórtica puede causar o empeorar la IC al aumentar la poscarga del VI y originar hipertrofia y remodelado del VI[591]. Cuando en pacientes con estenosis aórtica avanzada aparecen síntomas de IC, el pronóstico es muy malo. Ningún tratamiento farmacológico puede mejorar los resultados. Se debe administrar tratamiento médico para la estenosis aórtica a todos los pacientes con estenosis aórtica grave y sintomática. Se extremarán las precauciones cuando se usen vasodilatadores para evitar la hipotensión. Es importante que la posible mejoría de los síntomas tras el tratamiento farmacológico no retrase la intervención. Si hay sospecha de estenosis aórtica sintomática, grave y de gradiente alto (área valvular $\leq$ 1 cm^2, gradiente medio $\geq$ 40 mmHg), se debe descartar y corregir otras causas del aumento de flujo (anemia, hipertiroidismo, cortocircuitos arteriovenosos) antes de proseguir con la intervención de válvula aórtica[592]. Se recomienda una intervención de válvula aórtica para los pacientes con síntomas de IC y estenosis aórtica grave y de gradiente alto, independientemente de la FEVI. El tratamiento de la estenosis aórtica de flujo y gradiente bajos se describe en la figura 16[592].

Se recomienda la intervención de los pacientes con una esperanza de vida > 1 año, evitando intervenciones innecesarias. El implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) se ha demostrado no inferior al reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica (RQVA) en la reducción de eventos clínicos (incluida la mortalidad y el ictus discapacitante) para pacientes con riesgo quirúrgico intermedio o alto[593–600]. En cuanto a los pacientes con riesgo bajo, la media de edad de los incluidos en ECDA que compararon el TAVI con el RQVA fue > 70 años y el seguimiento se limitó a 2 años. Por lo tanto, el RQVA se recomienda para los pacientes menores de 75 años y con riesgo quirúrgico bajo (escala STS-PROM o EuroSCORE II < 4%), mientras que se recomienda el TAVI para aquellos con edad > 75 años o con riesgo quirúrgico alto/excesivo (escala STS-PROM o EuroSCORE II > 8%). En el resto de los casos, la elección entre TAVI y RQVA se debe hacer según la valoración del equipo cardiológico, sopesando las ventajas y desventajas de cada procedimiento, la edad, la esperanza de vida, las preferencias del paciente y otros aspectos como las características clínicas y anatómicas.

Las intervenciones de válvula aórtica solo se deben llevar a cabo en centros que dispongan de cardiología intervencionista y cirugía cardiaca en el propio centro y un abordaje terapéutico estructurado y colaborativo basado en un equipo cardiológico.

Se puede considerar la valvuloplastia con balón para los pacientes con ICA muy sintomática (*shock* cardiogénico) como tratamiento puente a TAVI o RQVA o con insuficiencia cardiaca avanzada como tratamiento puente a la recuperación o definitivo.

12.3.2. *Insuficiencia aórtica*

La insuficiencia aórtica grave puede llevar a la dilatación progresiva del VI, con los consiguientes disfunción, IC y mal pronóstico.

El tratamiento farmacológico puede mejorar los síntomas de IC de los pacientes con insuficiencia aórtica grave. En particular, los inhibidores del SRAA pueden ser útiles[601]. Los BB deben usarse con precaución, ya que prolongan la diástole y pueden empeorar la insuficiencia aórtica.

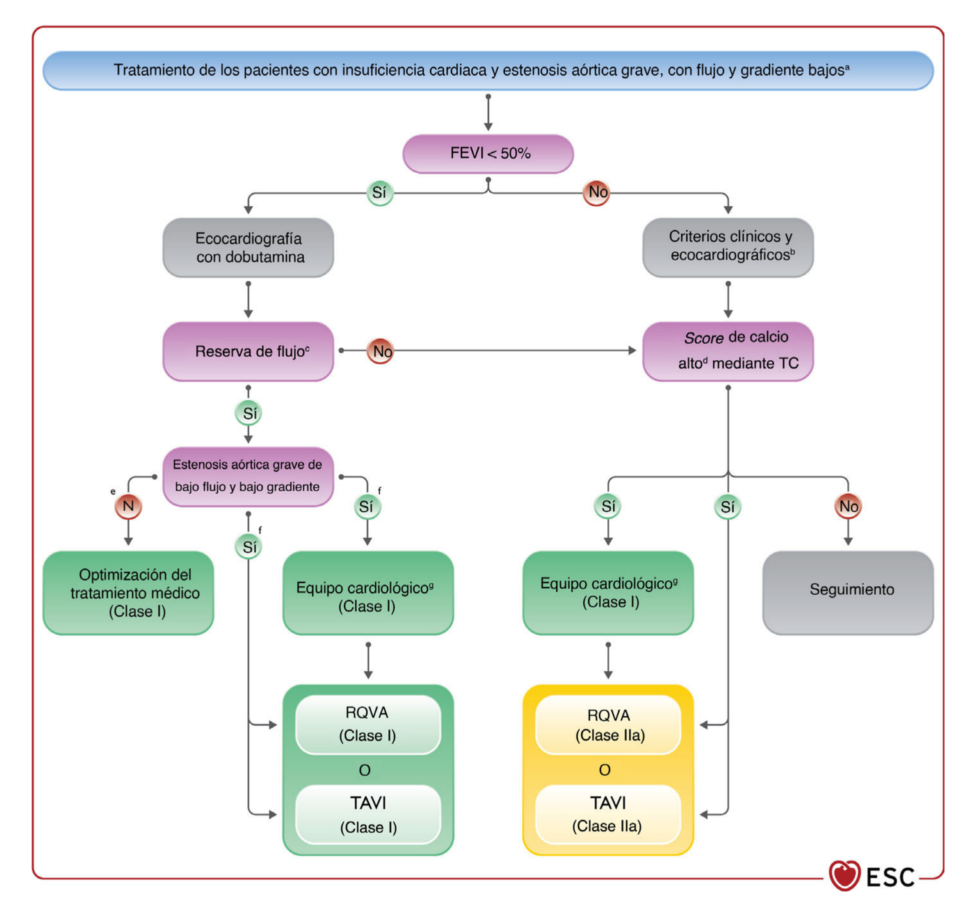


Figura 16. Tratamiento de los pacientes con estenosis aórtica grave, flujo bajo y gradiente bajo e insuficiencia cardiaca. Código de colores para las clases de recomendación: verde para la clase I; amarillo para la clase IIa (véase la tabla 1 para más detalles sobre las clases de recomendación). EA: estenosis aórtica; EuroSCORE II: *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II;* FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; RQVA: reemplazo quirúrgico de válvula aórtica; STS-PROM: *Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality;* TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica; TC: tomografía computarizada; TMO: tratamiento médico óptimo. [a]Área valvular ≤ 1 cm^2, velocidad pico < 4,0 m/s, gradiente medio < 40; índice de volumen latido ≤ 35 ml/m^2. [b]Edad > 70 años, síntomas típicos sin otra explicación, hipertrofia ventricular izquierda o función longitudinal del VI reducida, gradiente medio en 30-40 mmHg, área valvular ≤ 0,8 cm^2, índice de volumen latido ≤ 35 ml/m^2 evaluados por técnicas distintas del Doppler estándar. [c]La reserva de flujo se define como un aumento del índice de volumen latido > 20%. [d]La estenosis aórtica es muy probable si la puntuación de calcio es ≥ 3.000 en varones y ≥ 1.600 en mujeres. La estenosis aórtica es probable si la puntuación de calcio es ≥ 2.000 en varones y ≥ 1.200 en mujeres. La estenosis aórtica es poco probable si la puntuación de calcio es < 1.600 en varones y < 800 en mujeres. [e]Aumento del área valvular a > 1,0 cm^2 en respuesta al aumento de flujo (reserva de flujo) durante la ecocardiografía con dobutamina. [f]Aumento del gradiente medio a ≥ 40 mmHg sin cambios significativos en el área valvular en respuesta al aumento de flujo (reserva de flujo) durante la ecocardiografía con dobutamina. [g]Se recomienda el RQVA para pacientes menores de 75 años con riesgo quirúrgico bajo (puntuación STS-PROM o EuroSCORE II < 4%), mientras que se recomienda el TAVI para los mayores de 75 años o con riesgo quirúrgico excesivo (puntuación STS-PROM o EuroSCORE II > 8%). En el resto de los casos, se recomienda que el equipo cardiológico decida entre TAVI y RQVA valorando los pros y contras de cada procedimiento según la edad, la esperanza de vida, las preferencias del paciente y las características clínicas y anatómicas.

Para los pacientes con insuficiencia aórtica grave y síntomas de IC, se recomienda la cirugía de válvula aórtica independientemente de la FEVI[592,602,603]. En caso de riesgo quirúrgico alto o excesivo, se ha recurrido al TAVI para tratar la insuficiencia aórtica[604].

12.3.3. Insuficiencia mitral

Insuficiencia mitral primaria (orgánica)

La insuficiencia mitral primaria tiene origen en anomalías del aparato valvular y puede causar IC.

La cirugía, preferiblemente de reparación, está recomendada para los pacientes con insuficiencia mitral primaria grave y síntomas de IC. Si la cirugía está contraindicada o se considera de alto riesgo, se puede considerar la reparación percutánea[592,605].

Insuficiencia mitral secundaria (funcional)

La insuficiencia mitral secundaria es fundamentalmente una enfermedad del VI. También puede ocurrir por el agrandamiento del anillo mitral causado por la dilatación de la aurícula izquierda (AI)[606]. La insuficiencia mitral secundaria moderada o grave se asocia con un pronóstico muy desfavorable en los pacientes con IC[607,608]. Un experto en ecocardiografía debe evaluar la etiología y la gravedad de la insuficiencia mitral, con un enfoque multiparamétrico y, preferiblemente, con el paciente estabilizado tras la optimización del tratamiento farmacológico y la terapia de resincronización. Dado que la insuficiencia mitral secundaria es una entidad dinámica, puede ser útil la cuantificación ecocardiográfica durante el ejercicio para los pacientes con insuficiencia mitral secundaria moderada en reposo y con síntomas durante la actividad física[609]. Se recomienda la derivación temprana de los pacientes con IC e insuficiencia mitral moderada o grave a un equipo cardiológico multidisciplinario que incluya especialistas en IC para planificar la evaluación y el tratamiento. En primer lugar, el equipo cardiológico debe verificar si el paciente recibe el TMO que incluya la TRC cuando esté indicada (figura 17).

Para los pacientes con insuficiencia mitral grave e IC-FEr que requieren revascularización, se debe considerar la cirugía valvular

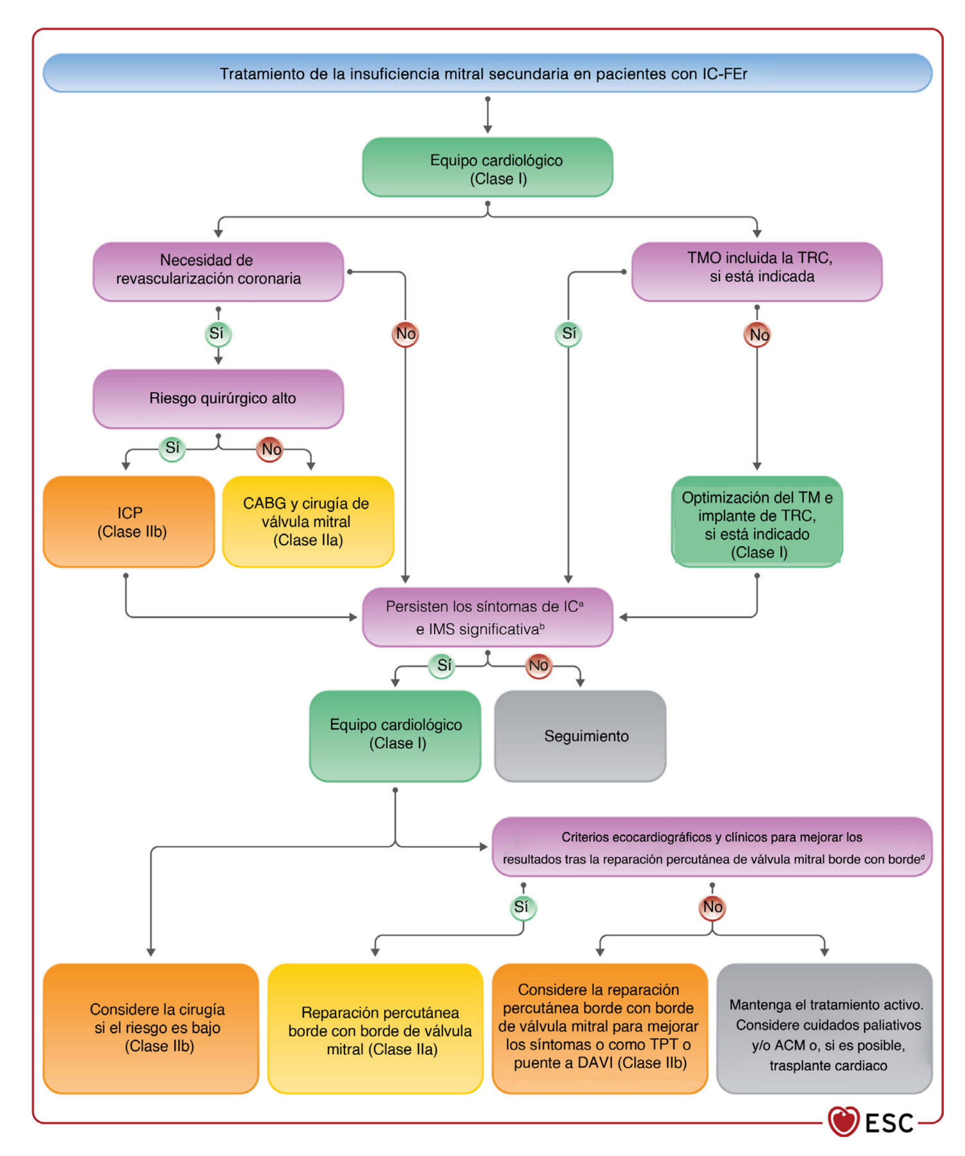


Figura 17. Tratamiento de la insuficiencia mitral secundaria en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida. Código de colores para las clases de recomendación: verde para la clase I; amarillo para la clase IIa; anaranjado para la clase IIb (véase la tabla 1 para más detalles sobre las clases de recomendación). ACM: asistencia circulatoria mecánica; AORE: área del orificio regurgitante efectivo; BcB: borde con borde; CABG: cirugía de revascularización coronaria; DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; DTSVI: diámetro telesistólico del VI; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; ICP: intervención coronaria percutánea; IMS: insuficiencia mitral secundaria; IT: insuficiencia tricuspídea; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association;* TM: tratamiento médico; TMO: tratamiento médico óptimo; TPT: tratamiento puente al trasplante; TRC: terapia de resincronización cardiaca. [a]NYHA II-IV. [b]Moderada-grave o grave (AORE $\geq$ 30 mm^2). [c]Deben cumplirse todos los criterios siguientes: FEVI 20-50%, DTSVI < 70 mm, presión sistólica pulmonar < 70 mmHg, ausencia de disfunción del VI moderada o grave o IT grave, ausencia de inestabilidad hemodinámica[612].

y CABG combinadas. La cirugía aislada de válvula mitral puede ser una opción para los pacientes sintomáticos con insuficiencia mitral secundaria grave pese al TMO y riesgo quirúrgico bajo[592].

Los estudios aleatorizados MITRA-FR y COAPT evaluaron la reparación percutánea de las valvas «borde con borde» además de TMO frente a TMO solo en pacientes sintomáticos con FEVI reducida (15-40% en MITRA-FR y 20-50% en COAPT) e insuficiencia mitral secundaria moderada-grave (AORE $\geq$ 20 mm^2 en MITRA-FR y $\geq$ 30 mm^2 en COAPT)[610–612]. El estudio MITRA-FR no logró demostrar ningún beneficio de la intervención en la mortalidad por todas las causas u hospitalizaciones por IC a los 12 meses (variable principal, HR = 1,16; IC95%, 0,73-1,84) y a los 24 meses[610,611]. En cambio, el estudio COAPT mostró una reducción significativa de las hospitalizaciones por IC a los 24 meses (variable principal, HR = 0,53; IC95%, 0,40-0,70) y de la mortalidad (variable secundaria, HR = 0,62; IC95%, 0,46-0,82)[612]. Las diferencias en la selección de pacientes, el tratamiento médico concomitante, la evaluación ecocardiográfica, los aspectos relacionados con el procedimiento y la gravedad de la insuficiencia mitral secundaria relacionada con el grado de dilatación del VI pueden ser la causa de la divergencia de los resultados de los estudios MITRA-FR y COAPT[613–615]. Por lo tanto, la reparación percutánea de válvula mitral «borde con borde» se puede considerar para mejorar la evolución de pacientes muy seleccionados que siguen sintomáticos (NYHA II-IV) a pesar del TMO, con insuficiencia mitral secundaria moderada-grave (AORE $\geq$ 30 mm^2), características anatómicas favorables y que cumplen los criterios de inclusión del estudio COAPT (FEVI 20-50%, diámetro telediastólico del VI < 70 mm, presión pulmonar sistólica < 70 mmHg, ausencia de disfunción ventricular derecha moderada-grave, ausencia de insuficiencia tricuspídea grave, ausencia de inestabilidad hemodinámica) (figura 17)[615,616].

La reparación percutánea de válvula mitral «borde con borde» se puede considerar también para mejorar los síntomas de los

pacientes con IC avanzada, insuficiencia mitral secundaria grave y síntomas graves pese al TMO. Para estos pacientes también se debe valorar el trasplante cardiaco o el implante de DAVI[376,617].

Están disponibles otros sistemas de reparación percutánea de válvula mitral, como la anuloplastia indirecta, para el tratamiento de la insuficiencia mitral secundaria. Esta técnica tiene una curva de aprendizaje más corta y menos requisitos técnicos que la reparación percutánea de válvula mitral «borde con borde» y no excluye la posibilidad de llevar a cabo otros procedimientos después. Un estudio aleatorizado con grupo placebo, en el que se probó un dispositivo de anuloplastia mitral transcatéter indirecta, mostró una reducción del volumen mitral regurgitante con remodelado inverso del VI y la AI a los 12 meses (variable principal)[618]. Un metanálisis posterior de datos de pacientes individuales confirmó resultados favorables en cuanto a los volúmenes de la AI y el remodelado del VI, con tendencia a la mejora en la prueba de 6 min de marcha y los síntomas, además de una reducción de las hospitalizaciones por IC[619–622]. El reemplazo percutáneo de la válvula mitral emerge como una opción de tratamiento, pero son necesarios estudios aleatorizados[623].

Recomendaciones sobre el tratamiento de valvulopatías cardiacas en pacientes con insuficiencia cardiaca

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]
Estenosis aórtica		
Las intervenciones de válvula aórtica (TAVI o RQVA) están recomendadas para pacientes con IC y estenosis aórtica grave y de gradiente alto, para reducir la mortalidad y mejorar los síntomas[594]	I	B
Se recomienda que el equipo cardiológico valore la elección de TAVI o RQVA teniendo en cuenta las preferencias del paciente y otros factores como la edad, el riesgo quirúrgico, aspectos clínicos, anatómicos y del procedimiento, además de sopesar la relación de riesgo-beneficio individual de cada estrategia[592]	I	C
Insuficiencia mitral secundaria		
Se puede considerar la reparación percutánea de válvula mitral «borde con borde» para pacientes muy seleccionados con insuficiencia mitral secundaria que no son candidatos a cirugía y no requieren revascularización, siguen sintomáticos[c] pese a TMO y cumplen los criterios[d] para la reducción de las hospitalizaciones por IC[612]	IIa	B
Para pacientes con IC, insuficiencia mitral secundaria grave y enfermedad coronaria que requiere revascularización, se debe considerar la CABG y la cirugía de válvula mitral combinadas	IIa	C
Se puede considerar la reparación percutánea de válvula mitral «borde con borde» para mejorar los síntomas de pacientes muy seleccionados con insuficiencia mitral secundaria que no son candidatos a cirugía y no requieren revascularización, siguen muy sintomáticos pese a TMO y no cumplen los criterios para la reducción de las hospitalizaciones por IC[617]	IIb	C

CABG: cirugía de revascularización coronaria; DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; RQVA: reemplazo quirúrgico de válvula aórtica; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica; TMO: tratamiento médico óptimo.

[a]Clase de recomendación.

[b]Nivel de evidencia.

[c]NYHA II-IV.

[d]Deben cumplirse todos los criterios siguientes: FEVI 20-50%, DTSVI < 70 mm, presión pulmonar sistólica < 70 mmHg, ausencia de disfunción ventricular derecha moderada o grave o insuficiencia tricuspídea grave, ausencia de inestabilidad hemodinámica[612].

Las intervenciones de válvula mitral no están recomendadas para pacientes con una esperanza de vida < 1 año por causas no cardiacas[592].

12.3.4. Insuficiencia tricuspídea

La insuficiencia tricuspídea puede causar o ser consecuencia de la disfunción del VD y la IC. En el tratamiento de la IC con insuficiencia tricuspídea se incluyen fámacos (diuréticos, antagonistas neurohormonales). En casos seleccionados se puede considerar la intervención percutánea y la cirugía[592]. Se debe considerar la participación de un equipo multidisciplinario que incluya a especialistas en IC para planificar la evaluación y el tratamiento.

Se recomienda la cirugía tricuspídea para los pacientes con insuficiencia tricuspídea grave que requieran cirugía cardiaca izquierda. También se puede considerar para pacientes con insuficiencia tricuspídea moderada y dilatación del anillo tricuspídeo que requiera cirugía cardiaca izquierda y pacientes sintomáticos con insuficiencia tricuspídea grave aislada[592]. Sin embargo, la cirugía de la insuficiencia triscuspídea aislada se asocia con alta mortalidad hospitalaria (8,8%), aunque el estado avanzado de la IC pudo influir en esos datos[624]. Recientemente, se han desarrollado técnicas transcatéter que pueden ser una opción de tratamiento de la insuficiencia tricuspídea. Los resultados preliminares muestran una mejoría de la insuficiencia tricuspídea y de los síntomas con tasas bajas de complicaciones[625]. Son necesarios estudios prospectivos para evaluar el impacto pronóstico de estos tratamientos en los pacientes con IC.

12.4. Hipertensión

La hipertensión arterial es el más importante factor de riesgo de IC. Casi 2 tercios de los pacientes con IC tienen antecedente de hipertensión[104,626]. No se han hecho estudios clínicos para evaluar tratamientos antihipertensivos y el control de la PA en pacientes con IC e hipertensión.

El tratamiento de la IC-FEr de los pacientes hipertensos y normotensos es similar. Los fármacos recomendados, como los antagonistas neurohormonales, también reducen la PA. Los cambios en el estilo de vida, como la pérdida de peso, la restricción de la ingesta de sodio y el aumento de la actividad física, son medidas complementarias útiles[4]. La hipertensión no controlada es rara en los pacientes con IC-FEr, siempre que reciban TMO con las dosis recomendadas para la IC. Cuando sea necesaria una reducción adicional de la PA y no haya signos de sobrecarga de fluidos, se puede considerar la administración de amlodipino y felodipino, dado que se ha demostrado su seguridad en pacientes con IC-FEr[570,571]. Los BCC no dihidropiridínicos (diltiazem y verapamilo) y fármacos de acción central como la moxonidina están contraindicados, ya que se asocian con peores resultados[627]. Los bloqueadores alfa no tienen efectos en la supervivencia y, por lo tanto, no están indicados[143]. Pueden servir para tratar la hiperplasia prostática concomitante, pero se deben suspender en caso de hipotensión.

Con una prevalencia del 60-89%, la hipertensión es la causa más importante de IC-FEc[39]. Los pacientes con IC-FEc suelen tener una respuesta hipertensiva al ejercicio exagerada y pueden presentar edema pulmonar agudo hipertensivo[628,629]. El tratamiento antihipertensivo, que incluye IECA, ARA-II, BB, BCC y diuréticos, reduce la incidencia de IC[630,631]. La reducción de la PA también conlleva la regresión de la HVI, en un grado dependiente de la clase de fármaco prescrito[4]. Los IECA, ARA-II y BCC producen una regresión más efectiva de la HVI que los BB o los diuréticos[632].

El control inadecuado de la hipertensión puede precipitar episodios de descompensación. Se debe descartar otras causas de hipertensión secundaria, como la enfermedad renal vascular o parenquimatosa, el aldosteronismo primario y la apnea obstructiva del sueño (AOS), y en caso de que se confirme su diagnóstico, se debe considerar su tratamiento. El tratamiento de la hipertensión es importante para los pacientes con IC-FEc, pero no está claro cuál es la estrategia óptima. La estrategia de tratamiento considerada para la IC-FEr también se debe considerar en la IC-FEc[4].

Los objetivos para la PA no están claros tanto en la IC-FEr como en la IC-FEc. No obstante, la evaluación de la edad y las comorbilidades del paciente (diabetes, ERC, EC, valvulopatía cardiaca e ictus) puede ayudar a personalizar el objetivo de PA[4]. Se debe hacer el esfuerzo necesario para alcanzar las dosis óptimas del tratamiento basado en la evidencia de los pacientes con IC-FEr, aunque se produzca una ligera hipotensión[4,633]. En cambio, en los pacientes con IC-FEc, HVI y escasa reserva de precarga, se debe evitar la hipotensión.

12.5. Ictus

La IC y el ictus coexisten frecuentemente porque comparten algunos factores de riesgo y sus mecanismos subyacentes[519,634]. Tienen mayor riesgo de ictus los pacientes con IC en ritmo sinusal[39,426,635–637]. La FA también confiere un riesgo adicional y los pacientes con IC y FA tienen un riesgo 5 veces mayor que la población de control[519,634,638].

En relación con la tendencia temporal, la incidencia del ictus es más alta en los primeros 30 días después del diagnóstico de IC o de un episodio de descompensación de la IC, y disminuye en los primeros 6 meses tras el episodio agudo[637,639]. Los pacientes con ictus e IC tienen mayor mortalidad, déficits neurológicos más graves y hospitalizaciones más prolongadas que los pacientes sin IC[637,640]. Asimismo los pacientes con IC e ictus tienen más mortalidad que los pacientes sin ictus[640]. En el estudio COMMANDER-HF, del 47,5% de ictus, un 16,5% fueron discapacitantes y un 31%, mortales[637].

Los pacientes con IC y FA concomitante, incluida la paroxística, tienen una puntuación CHA_2DS_2-VASc $\geq$ 1, por lo que tienen indicada la anticoagulación. La indicación de tratamiento antitrombótico para los pacientes con IC en ritmo sinusal es controvertida. En el estudio WARCEF, la warfarina redujo la incidencia de ictus isquémico, comparada con el AAS, pero se asoció con más hemorragias mayores y no tuvo una influencia en la variable principal compuesta de ictus isquémico, hemorragia intracerebral o muerte[641]. Varios metanálisis de estudios con grupo placebo confirmaron el aumento de riesgo de sangrado, que superaba el beneficio de la prevención del ictus, en pacientes con IC y en ritmo sinusal[642]. En el estudio COMMANDER-HF, el rivaroxabán (2,5 mg/12 h) no mejoró los resultados de la variable principal compuesta de mortalidad por cualquier causa, IM o ictus, y tampoco tuvo una influencia favorable en las muertes relacionadas con la IC o las hospitalizaciones por IC[579]. No hay datos que sustenten la prescripción sistemática de tratamiento anticoagulante para los pacientes con IC-FEr en ritmo sinusal sin antecedentes de FA paroxística. No obstante, se puede considerar la administración de dosis bajas de rivaroxabán para pacientes con SCC o enfermedad arterial periférica concomitantes, con riesgo alto de ictus y sin riesgo hemorrágico importante (véase la sección 12.2).

Se debe considerar la anticoagulación para pacientes con trombo intraventricular visible o con riesgo trombótico alto, como el de algunos pacientes con embolia periférica o algunas pacientes con miocardiopatía periparto o VI no compactado[3,643–645].

13. COMORBILIDADES NO CARDIOVASCULARES

13.1. Diabetes mellitus

El tratamiento de la IC es similar para pacientes con o sin diabetes[6,646]. En cambio, los fármacos antidiabéticos tienen efectos diferentes en los pacientes con IC y es preferible el uso de fármacos que sean seguros y reduzcan los eventos relacionados con la IC[6,646,647].

Los iSGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina y sotagliflozina) se evaluaron en pacientes con enfermedad cardiovascular confirmada en los estudios EMPA-REG OUTCOME y VERTIS-CV, con enfermedad cardiovascular confirmada o factores de riesgo cardiovascular en los estudios CANVAS y DECLARE-TIMI 58 o con ERC y riesgo cardiovascular en el estudio SCORED respectivamente[293–297]. Un pequeño porcentaje de pacientes tenían IC. La empagliflozina y la canagliflozina redujeron la variable principal compuesta de eventos cardiovasculares adversos mayores (muerte cardiovascular o IM no mortal o ictus no mortal) y las hospitalizaciones en los estudios EMPA-REG OUTCOME y CANVAS respectivamente[293,294]. La empagliflozina también redujo la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad cardiovascular sola[293]. Su efecto en la variable principal se asoció con la reducción de eventos relacionados con la IC[293,294]. En el estudio DECLARE-TIMI 58, la dapagliflozina no redujo la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, pero sí la variable de eficacia de muerte cardiovascular u hospitalización por IC y la hospitalización por IC sola[295]. En el estudio VERTIS-CV, la ertugliflozina no redujo significativamente la variable principal de eventos cardiovasculares mayores ni la variable secundaria de muerte cardiovascular u hospitalización por IC, pero se observó una reducción estadísticamente significativa de las hospitalizaciones por IC y los reingresos[297,648]. En el estudio SCORED, la sotagliflozina redujo las muertes cardiovasculares y las hospitalizaciones por IC[296]. Un metanálisis de estos estudios y un estudio posterior sobre pacientes con ERC (estudio CREDENCE), mostraron que, en general, los iSGLT2 reducen en un 22% las hospitalizaciones por IC y por causas cardiovasculares[649]. Los iSGLT2 se toleran bien, aunque pueden causar infección fúngica genital y, en raras ocasiones, cetoacidosis diabética[293–295]. Los resultados de estudios sobre la dapagliflozina y la empagliflozina para pacientes con IC-FEr con o sin diabetes y sobre la sotagliflozina (iSGLT1/2) para pacientes con DMT2 estabilizados tras la hospitalización por ICA o en los primeros 3 días después del alta, apoyan la administración de esta clase de fármacos (véase las secciones 5.3.5 y 11.3.11)[108,109,136].

Los estudios EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 y VERTIS-CV también mostraron una reducción del deterioro de la función renal, de la enfermedad renal en fase terminal o de la muerte por causas renales con los iSGLT2.

Con base en estos resultados, se recomienda la administración de iSGLT (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina y sotagliflozina) para prevenir la IC y la muerte cardiovascular y el deterioro de la función renal de los pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular y/o factores de riesgo cardiovascular o ERC. La dapagliflozina y la empagliflozina también están indicadas para el tratamiento de pacientes con DM2 e IC-FEr (véase las secciones 5.3.5 y 11.2.4); la sotagliflozina redujo las muertes cardiovasculares y las rehospitalizaciones por IC de los pacientes hospitalizados recientemente por IC[6,296,646,647,650].

Según estudios observacionales, la metformina parece segura para los pacientes con IC, comparada con la insulina o las sufonilureas[651,652]. Sin embargo, no se recomienda para pacientes con TFGe $<$ 30 ml/min/1,73 m^2 o disfunción hepática, dado el riesgo de acidosis láctica. Hasta la fecha no se ha evaluado en estudio clínicos con grupo de control[6,646].

En cuanto a los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), las hospitalizaciones por IC aumentaron en un 27% en un estudio

con saxagliptina en pacientes con diabetes[653]. Sin embargo, no se observaron diferencias entre el grupo de placebo y el tratamiento con alogliptina, sitagliptina o linagliptina en cuanto a las complicaciones por IC[654–656]. En un pequeño estudio de pacientes con diabetes e IC, la vidagliptina se asoció con un aumento del volumen del VI y del número de muertes y complicaciones cardiovasculares[657]. En términos generales, los efectos en la mortalidad o las complicaciones cardiovasculares no fueron significativos en los estudios y metanálisis sobre los inhibidores de la DPP-4[658,659]. Por lo tanto, estos fármacos no están recomendados para reducir las complicaciones cardiovasculares de los pacientes diabéticos con IC.

Los agonistas del receptor del péptido glucagón tipo 1 (GLP-1) reducen el riesgo de IM, ictus y muerte cardiovascular en pacientes con diabetes, pero probablemente no eviten una IC de nueva aparición[6,660]. La liraglutida no tuvo efectos en la FEVI, aumentó la frecuencia cardiaca y los eventos cardiovasculares graves en un estudio aleatorizado con grupo de placebo que incluyó a 241 pacientes con IC-FEr con o sin diabetes[661]. En otro estudio con 300 pacientes, no se obtuvieron resultados significativos de la variable principal, pero se observó un aumento numérico de las muertes y las hospitalizaciones por IC respecto al grupo de placebo[662]. Por lo tanto, no se recomiendan los agonistas del receptor del GLP-1 para la prevención de complicaciones de la IC.

La insulina es necesaria para los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y para tratar la hiperglucemia de algunos pacientes con DM2, especialmente cuando se agota la función de las células beta. La insulina es una hormona con gran capacidad de retención de sodio y puede exacerbar la retención de fluidos en los pacientes con IC. Sin embargo, en un ECDA que incluyó a pacientes con DM2, alteraciones de la tolerancia a la glucosa o glucosa alterada en ayunas, la insulina no aumentó el riesgo de IC de nueva aparición[663]. En análisis retrospectivos de estudios aleatorizados y en bases de datos administrativas, la insulina se asoció con peores resultados[664,665]. En caso de que un paciente con IC necesitara isulina, se debe vigilarlo estrechamente para evitar el empeoramiento de la IC tras la instauración del tratamiento.

En varios estudios, las sulfonilureas se asociaron con mayor riesgo de complicaciones de la IC[666,667], por lo que no son el tratamiento preferido para los pacientes con IC y, en caso de ser necesarias, se debe monitorizar estrechamente al paciente para evitar el empeoramiento de la IC tras el inicio del tratamiento[6,646]. Las tiazolidinedionas (glitazonas) causan retención de sodio y agua y aumentan el riesgo de empeoramiento y hospitalización por IC[668], por lo que están contraindicadas para los pacientes con IC.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la diabetes mellitus en la insuficiencia cardiaca

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]
Los iSGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina, sotagliflozina) están recomendados para los pacientes con DM2 y riesgo de complicaciones cardiovasculares, a efectos de reducir las hospitalizaciones por IC, complicaciones cardiovasculares mayores, disfunción renal en fase terminal y muerte cardiovascular[293–297]	I	A
Los iSGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina y sotagliflozina) están recomendados para los pacientes con DM2 e IC-FEr a efectos de reducir las hospitalizaciones por IC y muerte cardiovascular[108,109,136]	I	A

DM2: diabetes mellitus tipo 2; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.
[a]Clase de recomendación.
[b]Nivel de evidencia.

13.2. Trastornos tiroideos

Se recomienda evaluar la función tiroidea de todo paciente con IC, ya que tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo pueden causar o precipitar la IC[669]. En estudios observacionales sobre pacientes con IC, el hipotiroidismo subclínico y los títulos bajos de triyodotironina se asociaron por separado con peores resultados[670,671]. Para el tratamiento de los trastornos tiroideos se debe seguir las recomendaciones generales de las guías de endocrinología. No hay estudios aleatorizados que evalúen la eficacia de la terapia de reemplazo tiroideo en el hipotiroidismo subclínico, pero hay consenso en que se debe corregir cuando la TSH es $>$ 10 mUI/l, particularmente para los menores de 70 años. La corrección se debe valorar también a concentraciones de TSH más bajas (7-10 mUI/l)[672–674].

13.3. Obesidad

La obesidad es un factor de riesgo de hipertensión y EC y además se asocia con un aumento de riesgo de IC. Posiblemente tiene una relación más fuerte con la IC-FEc[258,675–677]. Una vez se diagnostica IC a un paciente obeso, se produce la paradoja de la obesidad, que consiste en que los pacientes con sobrepeso u obesidad leve-moderada tienen mejor pronóstico que los pacientes con menos peso, sobre todo con peso inferior al normal[678,679]. Sin embargo, en esta relación pueden influir otras variables y esta paradoja no se observa en pacientes con diabetes[680,681]. Además, el IMC no tiene en cuenta la composición corporal; p. ej., la relación entre la masa magra de músculo esquelético y la masa adiposa. Los pacientes obesos que se mantienen en buena forma física y conservan la masa de músculo esquelético tienen mejor pronóstico que los pacientes con obesidad sarcopénica[682]. La circunferencia de cintura o el cociente cintura-cadera, que mide la obesidad visceral, están menos influidas por la masa muscular y pueden tener una relación más fuerte con los resultados que el IMC, particularmente en mujeres[683,684].

La grasa corporal tiene un impacto importante en el valor diagnóstico y pronóstico de numerosos parámetros. Los pacientes obesos con IC tienen concentraciones más bajas de PN debido a la expresión de los receptores de aclaramiento y un aumento de la degradación de los péptidos por el tejido adiposo[74]. El consumo pico de oxígeno ajustado por peso corporal subestima la capacidad de ejercicio de los pacientes obesos, que requieren un ajuste por masa magra a efectos de estratificar el riesgo[96].

La obesidad puede ser una causa importante de IC-FEc y los pacientes obesos con IC-FEc tienen algunos mecanismos fisiopatológicos diferentes que los pacientes no obesos con IC-FEc[258,675–677,685]. En un estudio aleatorizado, la restricción calórica y el entrenamiento físico tuvieron efectos beneficiosos adicionales en la capacidad de ejercicio y la calidad de vida de los pacientes con obesidad e IC-FEc.[337]

13.4. Fragilidad, caquexia, sarcopenia

La fragilidad es un estado dinámico multidimensional, independiente de la edad, que hace al individuo más vulnerable al efecto de factores estresantes[686]. La IC y la fragilidad son entidades distintas que normalmente van asociadas. La evaluación de la fragilidad de los pacientes con IC es fundamental, ya que se asocia con resultados desfavorables y un menor acceso y tolerancia a los tratamientos. Se han propuesto varios instrumentos para cribar y evaluar la fragilidad en distintas enfermedades crónicas, incluida la IC. La HFA de la ESC desarrolló un instrumento específico para la IC basada en los 4 dominios más relevantes: clínico, psicocognitivo, funcional y social[686].

Según un metanálisis reciente, la fragilidad es más prevalente en pacientes con IC que en la población general y puede ocurrir en hasta el 45% de los pacientes[687,688]. Los pacientes con IC tienen hasta 6 veces más posibilidades de ser frágiles y las personas frágiles tienen un riesgo de IC significativamente mayor[689,690]. La fragilidad se asocia con más riesgo de muerte, hospitalizaciones y deterioro funcional, además de hospitalizaciones más largas[691–693]. El tratamiento de la fragilidad en la IC debe ser multifactorial y dirigirse a sus componentes principales, y puede incluir la rehabilitación mediante entrenamiento físico, suplementos nutricionales y estrategias individualizadas para el tratamiento de comorbilidades[686].

La caquexia se define como un «síndrome metabólico complejo asociado con una enfermedad subyacente y caracterizado por la pérdida de masa muscular con o sin pérdida de masa grasa»[694]. Su característica clínica principal es una pérdida > 5% de peso corporal en ausencia de edema en los últimos 12 meses o menos[694,695]. La caquexia es un proceso generalizado de debilitamiento que puede coexistir con fragilidad y ocurrir en el 5-15% de los pacientes con IC, especialmente aquellos con IC-FEr y un estado más avanzado de la enfermedad. Se asocia con una capacidad funcional reducida y menor supervivencia[695–698]. Dado que se asocia con otras enfermedades crónicas, como el cáncer, se debe investigar otras causas no cardiacas de la caquexia[699].

La sarcopenia se define como poca masa muscular junto con función, fuerza y rendimiento muscular reducidos[698]. Normalmente se identifica por la masa de músculo esquelético apendicular, definida[688,700,701] como la suma de la masa muscular de las cuatro extremidades 2 desviaciones estándar por debajo de la media del grupo de referencia (individuos sanos de 18-40 años) y con un valor de corte para los varones de 7,26 kg/m^2. La sarcopenia es un proceso fisiológico que ocurre con el envejecimiento, aunque también se puede acelerar por enfermedades crónicas, como el cáncer y la IC. La sarcopenia se puede detectar en el 20-50% de los pacientes con IC-FEr y se suele asociar con fragilidad y aumento de la morbimortalidad. Es un determinante principal de los resultados y tiene más efecto que el peso corporal y el IMC[684,698,701,702]. Hasta la fecha, la estrategia más efectiva para el tratamiento de la sarcopenia es el entrenamiento físico de resistencia, posiblemente combinado con una ingesta de proteínas de 1-1,5 g/kg/día[698,703]. Varios tratamientos farmacológicos, incluidos componentes anabólicos como testosterona, hormona del crecimiento y agonistas del receptor de ghrelina, se investigaron en pequeños estudios que obtuvieron resultados favorables, fundamentalmente en términos de capacidad de ejercicio y fuerza muscular[697,703–705]. No hay datos sobre el impacto favorable del tratamiento de la sarcopenia en los resultados. No obstante, el entrenamiento físico tiene efectos beneficiosos en los pacientes con IC (véase la sección 9.4)[95,323–329].

13.5. Déficit de hierro y anemia

El déficit de hierro y la anemia son comunes en la IC y se asocian de forma independiente con una capacidad de ejercicio reducida, hospitalizaciones por IC recurrentes y gran mortalidad cardiovascular y por cualquier causa[706,707]. La OMS define la anemia como una concentración de hemoglobina < 12 g/dl en las mujeres y < 13 g/dl en los varones. En pacientes con IC, el déficit de hierro se define como una concentración de ferritina sérica < 100 ng/ml o de 100-299 ng/ml con una saturación de transferrina (Sat-T) < 20%[708–710]. La expresión y la concentración tisular de ferritina en sangre periférica aumenta con la inflamación y otras enfermedades como infección, cáncer, enfermedad hepática e IC. Por ello, se han aplicado valores de corte más altos para definir el déficit de hierro en los pacientes con IC[709–711]. Otro marcador de agotamiento del hierro intracelular puede ser la alta concentración de receptores solubles de transferrina, que deriva de la proteolisis de la membrana del receptor. Su síntesis aumenta con el déficit de hierro y no le afecta la inflamación. La alta concentración sérica del receptor soluble de transferrina identifica a los pacientes con alto riesgo de muerte adicional al de las variables pronósticas estándar[711,712]. No obstante, hasta ahora no se ha demostrado su utilidad para la indicación de tratamiento con suplementos de hierro.

El déficit de hierro, que puede darse independientemente de la anemia, se encuentra en hasta el 55% de los pacientes con IC crónica y hasta el 80% de aquellos con ICA[713–716]. Se puede producir por una mayor pérdida o una menor ingesta o absorción de hierro (desnutrición, obstrucción intestinal) o por una alteración del metabolismo del hierro causada por la activación inflamatoria crónica de la IC, aunque la causa exacta del déficit de hierro en la IC se desconoce. El déficit de hierro puede afectar a la capacidad funcional, desencadenar una descompensación circulatoria y promover la disfunción de músculo esquelético y se asocia con fragilidad, independientemente de la anemia[716–718].

Ante todo paciente con IC, se recomienda el cribado de la anemia y el déficit de hierro mediante recuento sanguíneo completo, concentración de ferritina sérica y Sat-T. En caso de detectarse anemia o déficit de hierro, se deben realizar las pruebas necesarias para identificar su causa.

La darbepoetina alfa no logró reducir la mortalidad por cualquier causa o las hospitalizaciones por IC y aumentó el riesgo de complicaciones tromboembólicas en el único estudio aleatorizado a gran escala en pacientes con IC-FEr y anemia leve o moderada[719]. Por lo tanto, los estimuladores de la eritropoyetina no están indicados para el tratamiento de la anemia en la IC.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la anemia y el déficit de hierro para pacientes con insuficiencia cardiaca

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]
Se recomienda el cribado periódico de la anemia y el déficit de hierro mediante recuento sanguíneo completo, concentración de ferritina sérica y Sat-T en todos los pacientes con IC	I	C
Se debe considerar la administración intravenosa de suplementos de hierro con carboximaltosa férrica para los pacientes sintomáticos con FEVI < 45% y déficit de hierro, definido como ferritina sérica < 100 ng/ml o de 100-299 ng/ml con Sat-T < 20%, para aliviar los síntomas de IC y mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida[720,722,724]	IIa	A
Se debe considerar la administración intravenosa de suplementos de hierro con carboximaltosa férrica para los pacientes sintomáticos hospitalizados recientemente por IC y con FEVI < 50% y déficit de hierro, definido como ferritina sérica < 100 ng/ml o de 100-299 ng/ml con Sat-T < 20%, para reducir el riesgo de hospitalización por IC[512]	IIa	B

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; Sat-T: saturación de transferrina.
[a]Clase de recomendación.
[b]Nivel de evidencia.

Varios ECDA han demostrado que la suplementación de hierro con carboximaltosa férrica intravenosa es segura y mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida de los pacientes con IC-FEr y déficit de hierro[720–723]. Asimismo, varios metanálisis muestran una reducción del riesgo de las variables combinadas de mortalidad por cualquier causa u hospitalización por causas cardiovasculares, muerte cardiovascular u hospitaliza-

ción por IC, y muerte por causas cardiovasculares u hospitalización recurrente por causas cardiovasculares o por IC[724,725]. Los efectos favorables de los suplementos de hierro fueron independientes a la coexistencia de anemia[726]. En el estudio AFFIRM-AHF, se aleatorizó a los pacientes hospitalizados por IC con FEVI < 50% y déficit de hierro a carboximaltosa férrica intravenosa o placebo, con administración repetida a intervalos de 6 semanas, y después 12, si estaba indicado según las pruebas repetidas de determinación de hierro[512]. La administración de carboximaltosa férrica no redujo significativamente la variable principal compuesta del total de hospitalizaciones por IC y muerte cardiovascular a las 52 semanas (cociente de tasas, 0,79; IC95%, 0,62-1,01; p = 0,059). Sin embargo, redujo la variable compuesta de primera hospitalización por IC o muerte cardiovascular (HR = 0,80; IC95%, 0,66-0,98; p = 0,030) y el total de las hospitalizaciones por IC (cociente de tasas, 0,74; IC95%, 0,58-0,94; p = 0,013)[512]. Por lo tanto, se debe considerar la administración de suplementos de hierro con carboximaltosa férrica intravenosa para mejorar los síntomas, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida de los pacientes con IC y FEVI < 45%. También se debe considerar para reducir las hospitalizaciones por IC de los pacientes con FEVI < 50% hospitalizados recientemente por empeoramiento de la IC. Se espera que los resultados de estudios en curso proporcionen más pruebas de los efectos de la carboximaltosa férrica en los pacientes con IC-FEc. También están en marcha estudios a gran escala con otras formulaciones de hierro para los pacientes con IC-FEr, IC-FEc e ICA[727]. La administración oral de hierro no es efectiva y no mejoró la capacidad de ejercicio de los pacientes con IC-FEr y déficit de hierro[728], por lo que no se recomienda para el tratamiento del déficit de hierro en pacientes con IC.

13.6. Disfunción renal

La ERC y la IC a menudo coexisten[471,707,729] y comparten factores de riesgo, como la diabetes o la hipertensión. La ERC puede empeorar la función cardiovascular y causar hipertensión y calcificación vascular. La IC puede empeorar la función renal a través de los efectos de la activación neurohormonal e inflamatoria, la presión venosa aumentada y la hipoperfusión. El estrés oxidativo y la fibrosis tienen un papel importante como mecanismos patógenos en la IC con ERC[730,731].

Aunque la ERC y el deterioro de la función renal parecen más comunes en la IC-FEc que en la IC-FElr y la IC-FEr, quizá por los mecanismos fisiopatológicos compartidos, parece que tienen menos relación con peores resultados en la IC-FEc que en la IC-FElr y la IC-FEr[732,733].

La ERC es uno de los principales determinantes independientes de un aumento de la morbimortalidad en la IC[471,734–736]. Sin embargo, en algunos contextos los cambios en la creatinina sérica no se asocian con peores resultados. Cuando se inicia el tratamiento con inhibidores del SRAA, INRA o iSGLT2, la disminución inicial de la presión glomerular puede reducir la TFG y aumentar la concentración sérica de creatinina. Sin embargo, estos cambios suelen ser transitorios y ocurren aunque la evolución del paciente mejore y se ralentice el deterioro de la función renal en el largo plazo. Por ejemplo, en el estudio EMPEROR-Reduced, la reducción de la TFGe (corregida por placebo) inducida por la empagliflozina en la semana 4 fue de 2,4 ml/min/1,73 m^2 en los pacientes con ERC y 2,7 ml/min/1,73 m^2 en aquellos sin ERC, lo que implica una reducción de los títulos basales del 5,2 y el 3,8% respectivamente. A esto siguió una pendiente menos pronunciada de deterioro de la TFGe y una tasa menor de la variable renal combinada con empagliflozina frente a placebo, sin diferencia entre los pacientes con y sin ERC basal[109,737].

Por lo tanto, con respecto a la instauración de tratamiento con inhibidores del SRAA, INRA o iSGLT2, la disminución transitoria de la función renal no debe llevar a la pronta interrupción del tratamiento. Se puede considerar aceptable un aumento de creatinina sérica < 50% del valor basal, siempre que sea < 266 μmol/l (3 mg/dl), o una reducción de la TFGe < 10% del valor basal, siempre que la TFGe sea > 25 ml/min/1,73 m^2 (véase la sección 5.3 y la tabla 8 del material adicional). Además, con respecto al tratamiento diurético, los aumentos pequeños y transitorios de la creatinina sérica durante el tratamiento de la ICA no se asocian con peores resultados, especialmente si van acompañados de descongestión[108,109,460–462,471,729,737–740].

Estudios aleatorizados muestran que los pacientes con IC y ERC concomitante tienen más riesgo de complicaciones, pero el efecto beneficioso del tratamiento farmacológico es similar, o incluso mayor, que en los pacientes con función renal normal[206,471,741,742]. Los BB reducen la mortalidad de los pacientes con IC-FEr y disfunción renal moderada (TFGe, 45-59 ml/min/1,73 m^2) o moderadamente grave (TFGe, 30-44 ml/min/1,73 m^2), mientras que no hay evidencia sobre los pacientes con disfunción renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2)[743]. El sacubitrilo-valsartán, comparado con enalapril, llevó a un deterioro de la función renal más lento pese a un ligero aumento del cociente albúmina urinaria/creatinina, y mejoró de forma similar los resultados cardiovasculares para los pacientes con ERC y el resto de pacientes del estudio PARADIGM-HF[127]. Los iSGLT2 ralentizaron el deterioro de la función renal, comparado con placebo, en pacientes tanto con IC-FEr como con ERC[108,109,737,738,744]. La mejoría del gasto cardiaco tras la TRC o el implante de DAVI se puede asociar con una mejoría al menos transitoria de la función renal[471,745,746]. Los beneficios del DAI pueden reducirse en los pacientes con disfunción renal grave, dado el riesgo asociado de muerte por causas no arrítmicas[747–749].

Hay pocos datos para respaldar recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con IC y ERC grave, ya que hasta la fecha los ECDA han excluido a los pacientes con ERC en fases avanzadas (TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2) (tabla 23 del material adicional). En estudios más recientes, los valores de corte para la inclusión de pacientes fueron más bajos: 25 ml/min/1,73 m^2 en el estudio DAPA-CKD, 20 ml/min/1,73 m^2 en los estudios EMPEROR-Reduced y GALACTIC-HF y 15 ml/min/1,73 m^2 en el estudio VICTORIA[109,141,737,738,750]. Pese a las diferencias en las características basales de los pacientes con la función renal muy deteriorada y los demás pacientes, en los análisis de subgrupos de estos estudios no se observó ninguna interacción entre los efectos farmacológicos y la función renal[109,141,738,750].

13.7. Trastornos de electrolitos: hipopotasemia, hiperpotasemia, hiponatremia, hipocloremia

Los trastornos electrolíticos son frecuentes en los pacientes con IC y suelen ser iatrogénicos[751]. Las concentraciones séricas de potasio tienen una relación en forma de U con la mortalidad, con el menor riesgo de muerte en un intervalo relativamente estrecho de 4 a 5 mmol/l[752–758].

La hipopotasemia se define como potasio sérico < 3,5 mmol/l y puede ocurrir en un 50% de los pacientes con IC[759]. La hipopotasemia suele estar inducida por la administración de diuréticos del asa y tiacidas. Puede causar arritmias ventriculares potencialmente mortales y aumentar la mortalidad cardiovascular. El tratamiento de la hipopotasemia incluye inhibidores del SRAA, diuréticos ahorradores de potasio y suplementos orales de potasio (comprimidos de cloruro potásico). Cuando no es posible la administración oral, podría ser necesaria la infusión de suplementos de potasio (de 20 a 40 mmol de potasio en 250-1.000 ml de salino normal). La infusión de la solución rica en potasio debe tener

Tabla 23
Fármacos oncológicos que causan insuficiencia cardiaca

Tratamiento oncológico	Indicación
Quimioterapia con antraciclina (doxorubicina, epirubicina, daunorubicina, idarubicina)	Cáncer de mama, linfoma, leucemia aguda, sarcoma
Tratamiento dirigido a los receptores del HER2 (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansina T-DM1, lapatinib, neratinib, tucatinib)	Cáncer de mama HER2+ Cáncer gástrico HER2+
Inhibidor del FCEV ITC (sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib, tivozanib, cabozantinib, regorafenib, lenvatinib, vandetinib) y anticuerpos (bevacizumab, ramucirumab)	ITC/FCEV: cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de tiroides, cáncer de colón, sarcoma, TEGI Anticuerpos: cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer gástrico, cáncer gastroesofágico, cáncer de colón
Inhibidores múltiples de la tirosincinasa: ITC BCR-ABL de segunda y tercera generación (ponatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib)	Leucemia mieloide crónica
Inhibidores del proteasoma (carfilzomib, bortezomib, ixazomib) Fármacos inmunomoduladores (lenalidomida, pomalidomida)	Mieloma múltiple
Combinación de inhibidores de RAF y MEK (dabrafenib + trametinib, vemurafenib + cobimetinib, encorafenib + binimetinib)	Melanoma por mutación del gen *RAF*
Terapia de privación androgénica Agonistas de la GnRH (goserelina, leuprorelina) Antiandrógenos (abiraterona)	Cáncer de próstata, cáncer de mama
Inhibidores de punto de control inmunitario: Inhibidores de PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) Inhibidores de CTLA-4 (ipilimumab) Inhibidores de PD-1 ligando (avelumab, atezolizumab, durvalumab)	Melanoma (metastásico y adyuvante) Cáncer renal metastásico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, linfoma de Hodgkin refractario, cáncer de mama metastásico triple negativo, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, cáncer con MMR deficiente

FCEV: factor de crecimiento endotelial vascular; GnRH: gonadoliberina; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; ITC: inhibidor de la tirosincinasa; MEK: proteincinasa activada por mitógenos; MMR: desajuste en la reparación; TEGI: tumor del estroma gastrointestinal.

una tasa lenta y se administrará a través de un vaso venoso grande mediante un catéter venoso.

La hiperpotasemia se define como potasio sérico > 5 mmol/l y se puede clasificar como leve (> 5,0 a < 5,5 mmol/l), moderado (5,5 a 6,0 mmol/l) o grave (> 6,0 mmol/l)[760]. La hiperpotasemia se asocia con mayor riesgo de hospitalización y muerte[752,753,755,756,761,762]. La hiperpotasemia se puede asociar con la administración de inhibidores del SRAA, ERC y aumento de la absorción[760]. La prevalencia de la hiperpotasemia en cualquier momento entre los pacientes con IC parece ser inferior al 5%[757], pero la incidencia es mucho más alta, hasta el 40% en la IC crónica y el 73% en la ERC con seguimientos de aproximadamente 1 año[753,756,757,763–765]. En el estudio PARADIGM-HF, el tratamiento con sacubitrilo-valsartán se asoció con menos riesgo de hiperpotasemia grave que con enalapril[128]. La hiperpotasemia potencialmente mortal debe tratarse inmediatamente con una combinación de carbonato de calcio o bicarbonato sódico, insulina con o sin glucosa y agonistas betaadrenérgicos (como el salbutamol, fuera de indicación en algunos países de la UE). Estos fármacos favorecen la entrada de potasio en las células y no aumentan la excreción de potasio. Por lo tanto, solo ejercen un beneficio corto y la reactivación de la hiperpotasemia puede ocurrir después de unas horas. Se puede administrar diuréticos del asa para facilitar la pérdida de potasio.

Los aglutinantes de potasio se unen al potasio en el tracto gastrointestinal y reducen su absorción. Sirven para la reducción aguda y crónica de potasio. Incluyen el sulfonato de poliestireno sódico, el sulfonato de poliestireno de calcio, el patiromer cálcico de sorbitex y el ciclosilato de circonio y sodio (SZC); estos dos últimos se toleran mejor. El sulfonato de poliestireno sódico sigue indicado para la anuria u oliguria grave, pero no debe emplearse a medio o largo plazo, ya que puede tener efectos secundarios gastrointestinales graves, como necrosis intestinal[760]. El patiromer o el SZC aumentan la excreción fecal de potasio y actúan fundamentalmente en el colon. Ambos compuestos son efectivos para normalizar las concentraciones elevadas de potasio, mantener la normopotasemia a largo plazo y prevenir la recurrencia de hiperpotasemia, por lo que se pueden considerar para el tratamiento de esta entidad (véase la tabla 24 del material adicional)[766–768].

La disfunción renal y la hiperpotasemia son los principales motivos de la insuficiente prescripción de los inhibidores del SRAA, particularmente ARM, en la práctica clínica[342,753,758,769–771]. La administración de compuestos reductores de potasio, como patiromer o SZC, permitiría instaurar o aumentar el tratamiento en una mayor proporción de pacientes. Esta hipótesis se probó en estudios aleatorizados, con enmascaramiento doble y controlados con grupo placebo, en los que se administró patiromer o placebo a pacientes con ERC e hiperpotasemia o a pacientes cuyo tratamiento con inhibidores del SRAA se interrumpió por hiperpotasemia y tenían indicación de espironolactona por IC y/o hipertensión refractaria. El patiromer fue más efectivo en la reducción de potasio sérico y de los episodios de hiperpotasemia que el inicio o la intensificación del tratamiento con espironolactona[772–775]. Actualmente, el estudio DIAMOND (identificador: NCT03888066) está evaluando el impacto en las variables clínicas de una estrategia basada en la administración de patiromer, comparado con placebo, en pacientes con IC-FEr hiperpotasémicos mientras reciben tratamiento con inhibidores del SRAA o con antecedentes de hiperpotasemia y posterior reducción o interrupción de inhibidores del SRAA (véase la sección 13.1 del material adicional)[776,777].

La hiponatremia se define como concentraciones de sodio sérico < 136 mmol/l. Es frecuente en la IC y puede hallarse en hasta un 30% de los pacientes ingresados por IC. Refleja la activación neurohormonal y es un importante marcador independiente de mal pronóstico en pacientes con IC aguda o crónica[778,779].

La hiponatremia grave puede causar síntomas neurológicos (convulsiones, obnubilación, delirio) por edema cerebral y puede requerir tratamiento inmediato con salino hipertónico con aumentos de sodio sérico de 1-2 mmol/l/h, aunque menos de 8 mmol/l en 24 h, ya que la corrección muy rápida aumenta el riesgo de mielinolisis. El tratamiento intravenoso no es necesario

cuando la hiponatremia es menos grave (p. ej., > 124 mmol/l) y cuando no hay síntomas. Dado que la patogénesis de la hiponatremia en la IC está relacionada con la dilución, es decir, está causada por retención de agua inducida por la secreción aumentada de vasopresina, el tratamiento se basa en la restricción de agua y antagonistas de la vasopresina. La restricción de fluidos a menos de 800-1.000 ml/día puede estar indicada para alcanzar un ajuste negativo de agua y tratar la hiponatremia. La restricción de agua se asoció con una mejoría de la calidad de vida en un pequeño estudio aleatorizado, pero solo con ligeros aumentos de sodio sérico en un estudio observacional[780,781]. El tolvaptán, un antagonista oral de la acción de la arginina-vasopresina en el receptor V_2, se puede usar para aumentar el sodio sérico y la diuresis en pacientes con hiponatremia persistente y congestión. Sin embargo, en los ECDA realizados no se han observado efectos significativos en las variables de valoración (véase la sección 13.1 del material adicional)[782–785]. En estudios pequeños y estudios observacionales, la infusión de salino hipertónico combinada con diuréticos del asa se asoció con un aumento de las concentraciones de sodio sérico y una mayor eficacia del tratamiento diurético[786–788].

La hipocloremia (< 96 mmol/l) es un predictor independiente de mortalidad en pacientes con IC aguda o crónica[439,789–792]. El cloro en sangre puede tener un efecto directo en el control de la secreción de renina y de la respuesta al tratamiento con diuréticos del asa o tiacidas[439,793]. La acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, aumenta la reabsorción de cloro y causa una mayor excreción de bicarbonato y sodio en el túbulo proximal de la nefrona. Puede aumentar las concentraciones de cloro sérico y la diuresis en pacientes con IC grave y riesgo de resistencia diurética[145,794]. La acetazolamida se está investigando en un estudio multicéntrico aleatorizado en pacientes con IC descompensada[469].

13.8. Enfermedad pulmonar, trastornos respiratorios durante el sueño

En total, la EPOC afecta a alrededor del 20% de los pacientes con IC y tiene un impacto importante en los síntomas y los resultados[795–797]. Debido al solapamiento de los signos y síntomas, la diferenciación entre IC y EPOC puede ser difícil. El examen de la función pulmonar con espirometría está recomendado como primera prueba diagnóstica y se debe considerar para los pacientes con sospecha de EPOC. Para una adecuada interpretación, se debe llevar a cabo en pacientes estables y euvolémicos, a efectos de evitar la confusión por la congestión relacionada con patrones de obstrucción pulmonar. En caso de incertidumbre sobre la reversibilidad de la obstrucción de vías aéreas, es necesario referir al paciente al servicio de neumología para que se realicen pruebas más sofisticadas (prueba broncodilatadora, prueba de provocación bronquial, capacidad de difusión)[798,799].

Por lo general, los pacientes con EPOC toleran bien el tratamiento de la IC[800]. Los BB pueden empeorar la función de pacientes individuales, pero no están contraindicados en la EPOC ni en el asma, como mostraron los estudios GOLD y GINA respectivamente[801,802]. En el estudio GINA se mostró que el asma no se debe considerar una contraindicación absoluta para los BB cardioselectivos (bisoprolol, succinato de metoprolol o nebivolol) si se tienen en cuenta los riesgos relativos y los beneficios. En la práctica clínica, se debe promover el tratamiento con dosis bajas de BB cardioselectivos, con una estrecha vigilancia de signos o síntomas de obstrucción de vías aéreas (sibilancias, falta de aire o ralentización de la espiración). Aunque no se han probado en pacientes con IC, no parece que los corticoides inhalados y los agonistas betaadrenérgicos aumenten las complicaciones cardiovasculares, como la IC, en pacientes con riesgo alto[803,804]. Además, el tratamiento óptimo de la EPOC puede mejorar la función cardiaca[805].

Los trastornos respiratorios durante el sueño ocurren en más de un tercio de los pacientes con IC y su prevalencia es mayor en los pacientes con ICA. Las formas más comunes son: la apnea central del sueño (ACS), similar a la respiración de Cheyne-Stokes, la apnea obstructiva del sueño (AOS) y un patrón mixto de ambas. Se ha demostrado que la ACS y la AOS se asocian con un peor pronóstico en la IC. La AOS se asocia con un aumento del riesgo de IC en varones. La ACS es el trastorno respiratorio durante el sueño más común en la IC-FEr y, a su vez, la IC-FElr es la causa más común de ACS[806,807]. Se debe investigar la presencia de trastornos respiratorios durante el sueño en los pacientes con IC. La revisión de la historia del sueño debe implicar a las parejas. Los cuestionarios son fundamentales para identificar a los pacientes en riesgo. La monitorización en el domicilio permite identificar y distinguir el tipo de apnea del sueño, aunque la polisomnografía nocturna sigue siendo la prueba definitiva[807]. El uso de servoventilación adaptativa no está recomendada para los pacientes con IC-FEr y ACS predominante, según los resultados del estudio SERVE-HF, en el que se observó un efecto no significativo en la variable principal combinada de muerte por cualquier causa o intervención cardiovascular para salvar la vida, pero que mostró un aumento de la mortalidad por todas las causas y cardiovascular con la servoventilación adaptativa[808]. En un estudio multicéntrico prospectivo que incluyó a 151 pacientes con ACS se evaluó la estimulación transvenosa del nervio frénico[809]. La variable principal de eficacia fue la reducción del índice de apneas-hipopneas desde la fase basal hasta los 6 meses, que alcanzó un porcentaje alto de los pacientes asignados a tratamiento activo. Otras medidas de la calidad del sueño y la calidad de vida mejoraron y no hubo diferencias en ninguna de las variables de seguridad entre el tratamiento activo y el control[809]. Se observaron resultados similares en 96 pacientes con IC[810].

Los pacientes con IC-FEr evaluados para el tratamiento de trastornos respiratorios del sueño con presión positiva en la vía aérea deben someterse a un estudio formal del sueño para documentar el tipo de apnea del sueño predominante (central u obstructiva). Cuando el trastorno respiratorio del sueño está causado por AOS, la hipoxemia nocturna se puede tratar con suplementación de oxígeno nocturna, presión positiva continua en la vía aérea, presión positiva con 2 niveles de presión en la vía aérea y servoventilación adaptativa. No obstante, de ninguna de estas intervenciones se han demostrado efectos beneficiosos en los resultados de la IC[807]. Cuando el trastorno respiratorio del sueño está causado por ACS, la presión positiva en la vía aérea está contraindicada para los pacientes con IC-FEr[808]. Para estos pacientes, se puede considerar el implante de un dispositivo de estimulación del nervio frénico con el objetivo de aliviar los síntomas.

13.9. Hiperlipemia y tratamiento hipolipemiante

Dos grandes estudios que incluyeron a pacientes con IC-FEr y 1 metanálisis de 24 ECDA no mostraron beneficio del tratamiento con estatinas en cuanto a mortalidad cardiovascular o ictus en pacientes con IC-FEr[811,812]. En un metanálisis de los estudios CORONA y GISSI-HF, se observó una reducción de las hospitalizaciones por IC y una ligera reducción de los IM[813–815]. Con base en la evidencia actual, no está recomendada la administración sistemática de estatinas a pacientes con IC sin otra indicación (p. ej., EC). Dado que no hay evidencia de daño tras la manifestación de IC en los pacientes tratados con estatinas, no es necesario interrumpir el tratamiento de los pacientes que ya las toman.

13.10. Gota y artritis

Con una prevalencia de hasta el 50%, la hiperuricemia es un hallazgo frecuente en los pacientes con IC crónica[816,817]. El tratamiento diurético puede causar o agravar la hiperuricemia, que está relacionada con los síntomas, la capacidad de ejercicio, la gravedad de la disfunción diastólica y el pronóstico a largo plazo[817,818]. Por cada aumento de ácido úrico en sangre de 1 mg/dl, los riesgos de mortalidad por cualquier causa y hospitalización por IC aumentan un 4 y un 28% respectivamente[819]. El febuxostat y el alopurinol reducen el ácido úrico. El alopurinol se asoció con menores tasas de mortalidad por cualquier causa y cardiovascular, comparado con febuxostat en un estudio multicéntrico a doble ciego y de no inferioridad que incluyó a 6.190 pacientes con gota y enfermedad cardiovascular, el 20% con IC, tras un seguimiento de 32 meses[820]. Por lo tanto, el alopurinol está recomendado como fármaco de primera elección para la reducción del urato en pacientes con IC y sin contraindicaciones. No hay evidencia de que el tratamiento reductor de ácido úrico tenga efectos beneficiosos en la función del VI, los síntomas o los resultados de los pacientes con IC[821–823].

Con respecto al tratamiento de los ataques de gota, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden empeorar la función renal y precipitar la descompensación aguda de la IC. La colchicina es preferible, ya que se asocia con menos efectos secundarios[824]. No obstante, debe administrarse con precaución a los pacientes con disfunción renal y está contraindicada para los pacientes en diálisis. En modelos experimentales se observó un aumento de la vulnerabilidad ventricular[825].

La artritis es una comorbilidad habitual y motivo frecuente tanto de la prescripción de AINE como de la automedicación con ellos. Estos fármacos están relativamente contraindicados, ya que pueden precipitar la descompensación aguda en los pacientes con IC[826]. La artritis reumatoide se asocia con un aumento de 2-3 veces del riesgo de IC y este riesgo es independiente de la presencia de cardiopatía isquémica, lo cual indica que tiene un papel directo en la fisiopatología de la IC[827,828]. No se ha establecido la seguridad de los fármacos modificadores de la enfermedad en la IC. Las dosis altas de fármacos contra el factor de necrosis tumoral alfa se asociaron con un empeoramiento de la IC en los estudios iniciales y deben administrarse con precaución. No se observaron efectos adversos con dosis más bajas[829–831].

13.11. Disfunción eréctil

La disfunción eréctil es un problema serio en pacientes con IC, ya que se asocia con factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades (diabetes), estilo de vida (inactividad) y tratamiento (fármacos)[832]. En la población general, la prevalencia de la disfunción eréctil se estima en el 50% de los varones de 60 o más años, pero puede ser de hasta el 81% de los pacientes cardiacos de diferentes culturas y grupos étnicos[833]. El diagnóstico debe incluir cuestionarios para evaluar una posible disfunción eréctil y los factores que pueden estar relacionados con ella. Muchas clases de fármacos cardiovasculares, particularmente los diuréticos y los BB, pueden causar disfunción eréctil. No obstante, la relación entre el tratamiento cardiovascular contemporáneo y la disfunción eréctil no está clara[834]. Para el tratamiento de la disfunción eréctil, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 suelen ser seguros y efectivos para los pacientes con IC estable[834,835]. Ningún estudio ha demostrado la mayor eficacia o seguridad de un fármaco sobre otros. Sin embargo, no se debe administrar inhibidores de la fosfodiesterasa 5 a pacientes tratados con nitratos, y los nitratos no deben administrarse en las primeras 24 h tras la administración de sildenafilo o vardenafilo o en las primeras 48 h tras la administración de tadalafilo[834].

13.12. Depresión

La depresión afecta al 20% de los pacientes con IC y es grave en la mitad de ellos. Su incidencia es mayor en las mujeres y se asocia con peor estado clínico y mal pronóstico[836–838]. Se recomienda el cribado de la depresión mediante un cuestionario validado si hay sospecha clínica de depresión. El Inventario de Depresión de Beck y la Escala de Depresión Cardiaca son los cuestionarios formalmente validados para evaluar la depresión en pacientes con IC. También se puede aplicar otros cuestionarios, como la Escala de Depresión Geriátrica, la Escala de Depresión de Hamilton o la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria[837,838].

No hay consenso sobre la mejor terapia para los pacientes con IC y depresión. Las intervenciones psicosociales pueden mejorar los síntomas depresivos, pero no tienen un efecto en el pronóstico de los pacientes con IC deprimidos[839]. Los síntomas depresivos pueden mejorar con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pero los estudios diseñados específicamente para evaluar el efecto de estos fármacos en los pacientes con IC y depresión no lograron mostrar un beneficio significativo en los síntomas ni en los resultados clínicos frente al placebo[840,841]. Curiosamente, los pacientes del grupo a placebo también mejoraron, lo cual indica la importancia de la mejor atención recibida por estos pacientes. Ambos estudios demostraron la seguridad de la sertralina y el escitalopram respectivamente[840,841]. Se debe evitar los antidepresivos tricíclicos para el tratamiento de la depresión en la IC, ya que pueden causar hipotensión, empeoramiento de la IC y arritmias[837,838].

13.13. Cáncer

En pacientes con cáncer, la IC se produce como resultado de la interacción entre el tratamiento anticancerígeno, el propio cáncer y el perfil cardiovascular del paciente (factores de riesgo y enfermedad cardiovascular concomitante)[842–846]. Algunos tratamientos contra el cáncer pueden causar IC directamente por su efecto cardiotóxico (tabla 23) o indirectamente por otros mecanismos como miocarditis, isquemia, hipertensión sistémica o pulmonar, arritmias o valvulopatías[844,845,847–852]. La IC, a su vez, puede afectar a los resultados del cáncer al privar a los pacientes de tratamientos efectivos contra el cáncer[699]. Algunos datos epidemiológicos y experimentales indican que existe una interacción recíproca adicional entre el cáncer y la IC, ya que algunos estudios, pero no todos, muestran una mayor incidencia del cáncer en los pacientes con IC[853–858].

La prevención de la IC en pacientes con cáncer sometidos a tratamientos contra el cáncer potencialmente cardiotóxicos requiere la evaluación minuciosa y el tratamiento de los pacientes antes, durante y después de la terapia contra el cáncer, preferiblemente en el contexto de un servicio integrado de cardio-oncología (figura 18)[845,859,860]. Se recomienda evaluar el riesgo cardiovascular basal mediante la escala HFA-ICOS en todos los pacientes programados para tratamientos contra el cáncer potencialmente cardiotóxicos[846]. Se han desarrollado formularios para evaluar el riesgo cardiovascular basal para distintas terapias anticancerígenas potencialmente cardiotóxicas. El antecedente de IC o miocardiopatía caracteriza a los pacientes en riesgo muy alto o alto con los tratamientos anticancerígenos, excepto los antiandrógenos para el cáncer de próstata. Una FEVI $<$ 50% es un factor de riesgo adicional para los pacientes con riesgo alto, y las concentraciones basales de PN o troponina elevadas son criterios adicionales de riesgo medio para la mayoría de los tratamientos anticancerígenos[846].

Durante el tratamiento del cáncer con terapias potencialmente cardiotóxicas, se puede monitorizar la función sistólica del VI

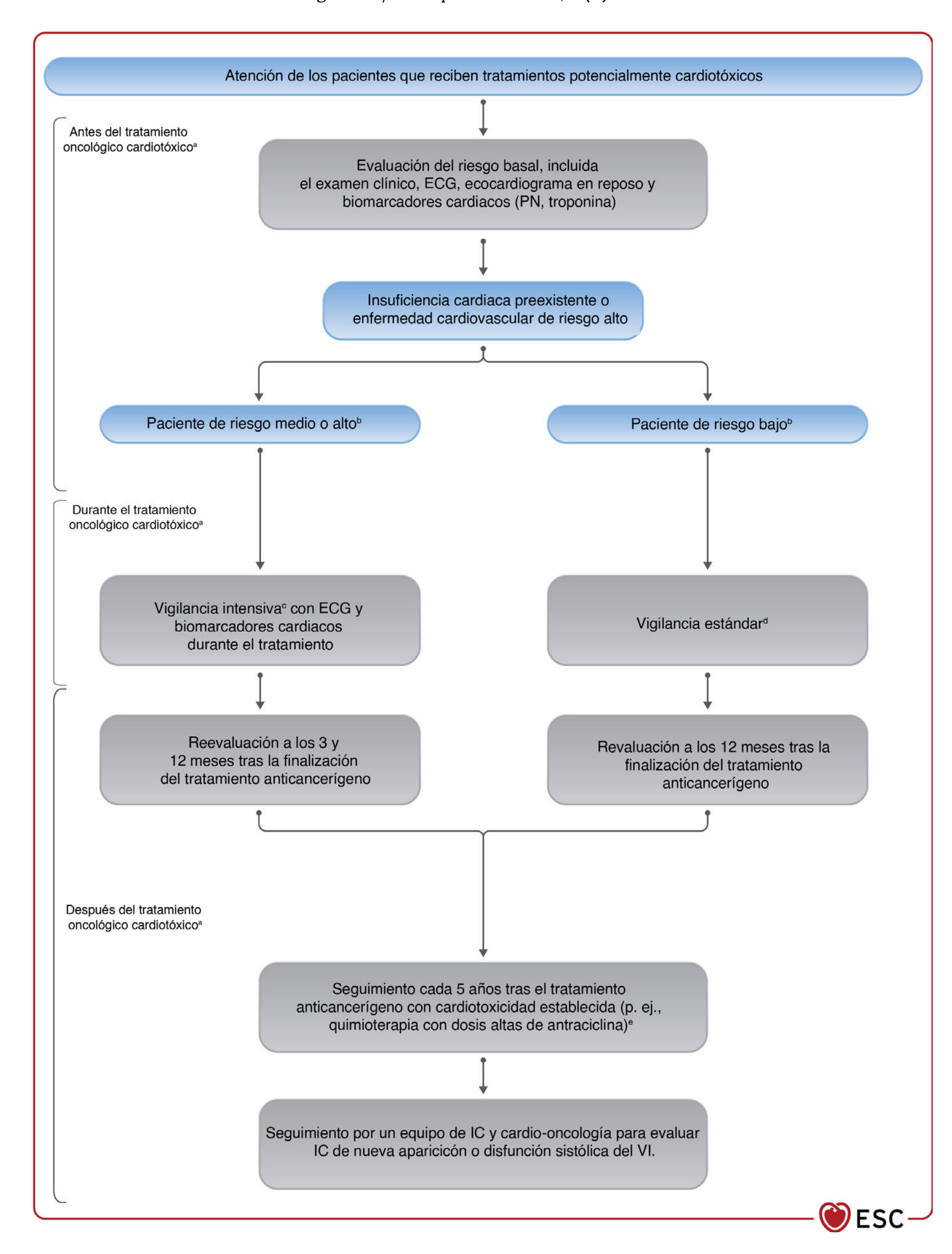


Figura 18. Tratamiento de los pacientes con cáncer e insuficiencia cardiaca. ECG: electrocardiograma; FCEV: factor de crecimiento endotelial vascular; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; HFA: *Heart Failure Association;* IC: insuficiencia cardiaca; ICOS: *International Cardio-Oncology Society;* MEK: proteincinasa activada por mitógenos; PN: péptido natriurético. [a]Quimioterapia con antraciclina, tratamiento con trastuzumab y HER2, inhibidores del VEGF, inhibidores de proteasoma, combinación de RAF + MEK. [b]Se puede emplear los criterios cardiovasculares de riesgo basal de la HFA-ICOS para calcular el riesgo bajo, medio o alto[846]. [c]Se debe aplicar vigilancia intensiva entre las semanas 1 y 4. [d]Se debe aplicar vigilancia estándar cada 3 meses. [e]Vigilancia anual de seguimiento durante 5 años, que incluye anamnesis, examen médico, concentraciones de PN y troponinas y ecocardiograma[865].

Tabla 24
Infección en pacientes con insuficiencia cardiaca

Los pacientes con IC tienen mayor riesgo de infección y peores resultados cuando sufren infecciones
La telemonitorización evita el riesgo de infecciones causadas por el contacto estrecho. Es útil durante situaciones de pandemia
Se puede implementar la telemonitorización para el seguimiento de pacientes en situaciones de pandemia
En situaciones de pandemia, se debe cribar la infección en el momento de la hospitalización, en caso de ingreso urgente o antes de las hospitalizaciones electivas
Además de los signos clínicos de IC, es necesario evaluar el estado de fluidos durante la hospitalización de los pacientes con sepsis concomitante. Se pueden tomar mediciones repetidas del diámetro y la colapsabilidad de la vena cava inferior mediante ecocardiografía para evaluar el estado de fluidos
Se debe continuar el TMO (incluidos bloqueadores beta, IECA, ARA-II o INRA, ARM e iSGLT2) de los pacientes con IC crónica siempre que lo permitan la PA y las condiciones hemodinámicas, teniendo en cuenta la interacción farmacológica con las terapias contra la infección y el perfil de efectos secundarios

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralcortidoides; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; INRA: inhibidores de la neprilisina el receptor de la angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; PA: presión arterial; TMO: tratamiento médico óptimo.

mediante ecocardiografía. Se debe reconsiderar la quimioterapia e iniciar tratamiento con un IECA y un BB (preferiblemente carvedilol) para los pacientes que desarrollen disfunción sistólica del VI, definida como una reducción absoluta de la FEVI $\geq$ 10% a $<$ 50%[844,861–864]. La imagen de *strain* longitudinal puede detectar la disfunción cardiaca en una fase más temprana[865,866]. En un estudio prospectivo aleatorizado se comparó una reducción relativa $\geq$ 12% del *strain* longitudinal con la disminución de la FEVI en pacientes en riesgo alto sometidos a quimioterapia potencialmente cardiotóxica. Comparado con el tratamiento basado en la FEVI, el basado en el *strain* longitudinal global llevó a la misma reducción de la FEVI (variable principal), pero con menos pacientes con disfunción cardiaca al final del estudio, lo cual sustenta la utilidad del *strain* longitudinal global para la detección temprana de la cardiotoxicidad[867]. También se obtuvieron resultados prometedores para la detección temprana de disfunción cardiaca mediante la monitorización de biomarcadores como PN y troponina[868,869]. Los pacientes que reciben inmunoterapia con inhibidores de punto de control inmunitario tienen más riesgo de miocarditis. En estos casos, es necesario monitorizar los signos y síntomas relacionados con la terapia, determinar semanalmente la troponina cardiaca durante al menos las primeras 6 semanas desde el comienzo de la terapia y actuar en consecuencia[870].

El momento más adecuado para las pruebas de imagen y la determinación de biomarcadores depende del tratamiento anticancerígeno y el perfil de riesgo del paciente (figura 18)[865]. En general, los pacientes programados para terapias potencialmente cardiotóxicas deben tener una evaluación basal para definir el nivel de riesgo de cardiotoxicidad (bajo, medio o alto) y la intensidad del seguimiento y la monitorización durante y después del tratamiento anticancerígeno[865]. Los pacientes que sobreviven al cáncer y han estado expuestos a terapias potencialmente cardiotóxicas deben ser monitorizados periódicamente a largo plazo, ya que la IC podría aparecer varios años después del tratamiento anticancerígeno[865,871].

Recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con cáncer e insuficiencia cardiaca

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]
Se recomienda que los pacientes con cáncer y riesgo aumentado de cardiotoxicidad, definida como antecedente o factores de riesgo de enfermedad CV, cardiotoxicidad previa o exposición a fármacos cardiotóxicos, sean evaluados antes de iniciarse el tratamiento oncológico, preferiblemente por un cardiólogo con experiencia e interés en cardio-oncología	I	C
Se debe considerar el tratamiento con un IECA y un bloqueador beta (preferiblemente carvedilol) para los pacientes con cáncer que desarrollan disfunción sistólica del VI, definida como una disminución $\geq$ 10% de la FEVI y a un valor $<$ 50%, durante la quimioterapia con antraciclina[861,862]	IIa	B
Se debe considerar la evaluación basal del riesgo CV de todos los pacientes con cáncer que van a recibir algún tratamiento oncológico que pueda causar IC[846,865]	IIa	C

CV: cardiovascular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; VI: ventrículo izquierdo.
[a]Clase de recomendación.
[b]Nivel de evidencia.

13.14. Infección

Las infecciones pueden empeorar los síntomas de IC y ser un factor desencadenante de ICA[872,873]. La sepsis grave y la neumonía pueden causar daño miocárdico y deprimir la función cardiaca, lo que llevaría a disfunción cardiaca e IC, y este riesgo es mayor para los pacientes con antecedentes de IC[873–875]. La reciente pandemia por coronavirus (COVID-19) se ha convertido en una de las causas más importantes de morbimortalidad, además de descompensación de la IC[873,876–878]. Se han publicado pautas específicas para esta entidad[879]. Las recomendaciones generales relativas a las infecciones se encuentran en la tabla 24.

Según los resultados de estudios observacionales y análisis retrospectivos, la inmunización contra la gripe se asocia con menos riesgo de mortalidad por cualquier causa de los pacientes con IC[880–882]. Se debe considerar la vacunación de los pacientes con IC contra la gripe y la enfermedad neumocócica, además de la COVID-19, siempre que estén disponibles[879,883].

14. SITUACIONES ESPECIALES

14.1. Embarazo

14.1.1. Embarazo e insuficiencia cardiaca preexistente

Las mujeres con IC preexistente tienen más riesgo de complicaciones cardiovasculares durante el embarazo, incluida la descompensación de la IC. Se debe referir a las pacientes con riesgo moderado o alto (clase III-IV de la clasificación de la OMS modificada) a un centro especializado con un equipo multidisciplinario de cardiología y obstetricia[884]. En la figura 19 se presenta un algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento de las pacientes con IC antes y durante el embarazo.

Las intervenciones antes del embarazo incluyen la modificación de la medicación para la IC con el objetivo de evitar el daño fetal. Los IECA, ARA-II, INRA y ARM, la ivabradina y los iSGLT2 están contraindicados y se deben suspender antes de la concepción, con estrecha vigilancia clínica y ecocardiográfica. El tratamiento con BB se debe continuar y cambiar a un bloqueador selectivo del receptor adrenérgico β1 (bisoprolol, succinato de metoprolol). Si es necesario, se puede iniciar tratamiento con hidralazina, nitratos orales y metildopa. Para pacientes con IC y FA, se recomienda la anticoagulación terapéutica con HBPM en el primer y el tercer trimestre y AVK con el INR habitual o HBPM durante el segundo trimestre. Se debe evitar los ACOD[884].

El examen de las pacientes con IC antes del embarazo o con un nuevo embarazo debe incluir la evaluación clínica (síntomas, examen clínico, PA, SaO_2), ECG y ecocardiografía en reposo. Un equipo multidisciplinario formado por cardiólogos, obstetras y anestesiólogos (equipo de cardiología y obstetricia) debe planificar las modalidades de parto alrededor de las 35 semanas. Se deben hacer evaluaciones bimensuales de las mujeres en clase OMS modificada II-III y mensuales para aquellas con IC preexistente en clase OMS modificada III. A las gestantes con IC avanzada (FEVI $<$ 30%, NYHA III-IV) en clase OMS modificada IV se las puede referir a un centro especializado para asesorarlas sobre la posibilidad de interrumpir el embarazo. Un equipo multidisciplinario formado por cardiólogos, obstetras y anestesiólogos debe planificar y tomar decisiones con la paciente sobre las modalidades de parto alrededor de las 35 semanas[884].

14.1.2. Insuficiencia cardiaca de nueva aparición durante el embarazo

El aumento de la demanda a la función ventricular debido al aumento de volumen circulante y el gasto cardiaco durante el embarazo puede desenmascarar causas preexistentes de IC no diagnosticadas, como miocardiopatías y valvulopatías[885]. Es más

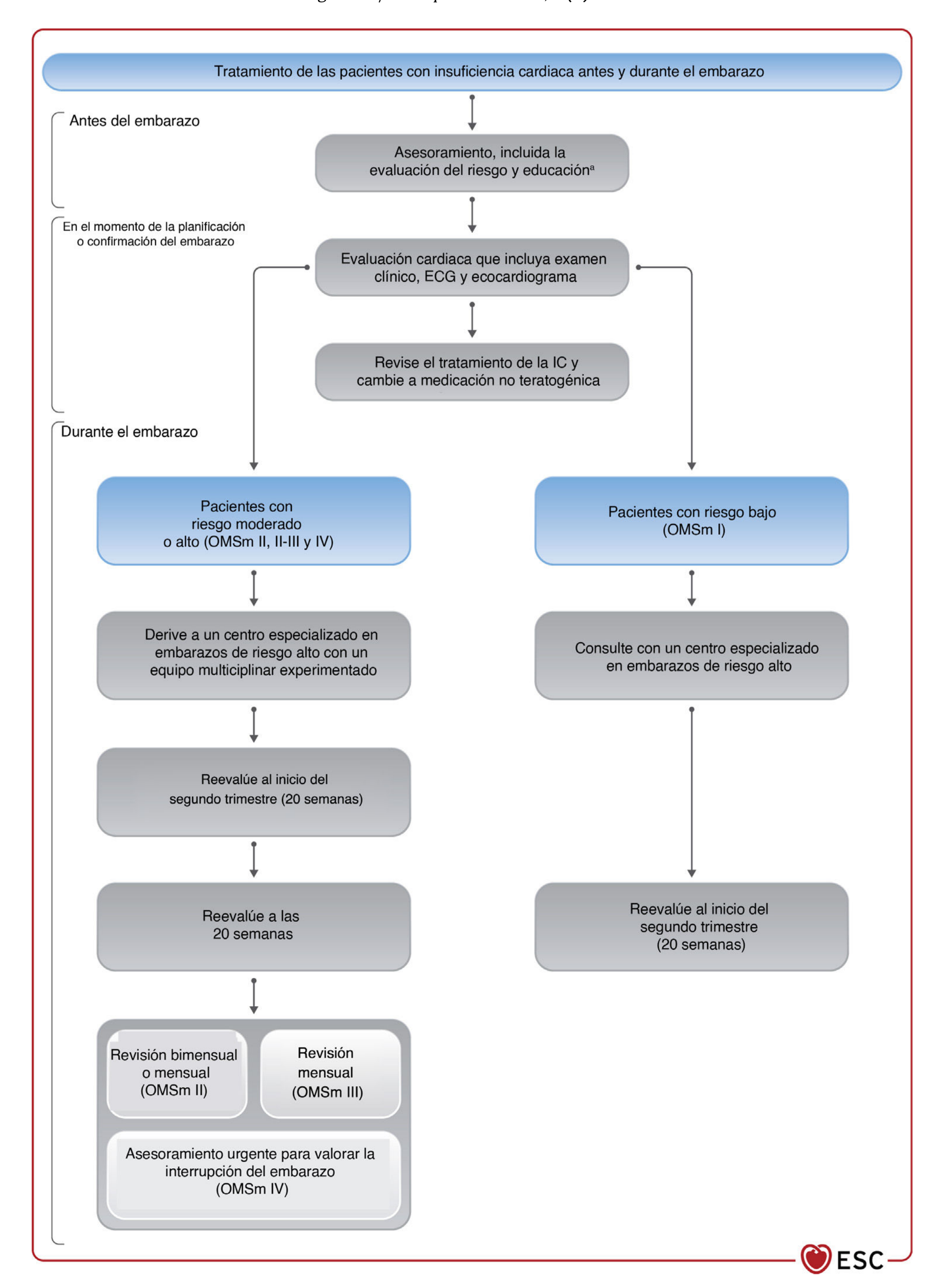


Figura 19. Tratamiento de las pacientes con insuficiencia cardiaca antes y durante el embarazo. ECG: electrocardiograma; IC: insuficiencia cardiaca; OMSm: clasificación de la Organización Mundial de la Salud modificada. [a]Asesoramiento sobre anticoncepción y consulta a un especialista de IC cuando se planee una gestación.

probable que los síntomas aparezcan en el segundo trimestre cuando la demanda por el aumento de gasto cardiaco es mayor. Los episodios graves de estrés emocional durante el embarazo y el parto pueden ocasionar el síndrome de *tako-tsubo*[884,885].

La miocardiopatía periparto se presenta como IC secundaria a disfunción sistólica del VI, normalmente con una FEVI < 45%, y ocurre hacia el final del embarazo (tercer trimestre) o en los meses posteriores al parto sin otra causa identificable. La mayoría de los casos de miocardiopatía periparto se diagnostican en el posparto. Su prevalencia varía de 1:100 en Nigeria a 1:1.000 en Sudáfrica y 1:1.500 en Alemania[643]. En estudios prospectivos de cohortes se observaron mortalidades a los 6 meses del 2,0% en Alemania al 12,6% en una cohorte de 206 pacientes en Sudáfrica[643].

La miocardiopatía periparto se presenta frecuentemente con IC aguda, pero también puede ocurrir con arritmias ventriculares y parada cardiaca. Una FEVI < 30%, la dilatación del VI, un diámetro telesistólico del VI > 6,0 cm y la implicación del VD se asocian con resultados adversos[643]. La recuperación cardiaca puede ocurrir en los primeros 3-6 meses, pero se puede retrasar hasta 2 años. Las tasas de recuperación varían entre regiones, del 75% a menos del 50%[886–888].

El diagnóstico y el tratamiento de las embarazadas que contraen IC dependen del contexto clínico y la gravedad de la presentación. Se recomienda una evaluación cardiaca detallada con ecocardiografía, determinación de PN, ecografía y monitorización fetal. En los casos de IC de nueva aparición o incertidumbre en el diagnóstico, se puede considerar la RMC sin contraste.

Los casos leves se pueden tratar con diuréticos orales, BB, hidralazina y nitratos orales. Las embarazadas que presenten signos de ICA requieren hospitalización urgente. En caso de miocardiopatía periparto que se presenta con IC grave y *shock* cardiogénico que requiere apoyo inotrópico o vasopresor, se recomienda la derivación de la paciente a un centro especializado en IC con disponibilidad de ECMO, DAVI y trasplante cardiaco. Se debe considerar la cesárea urgente (independientemente del estado de gestación) con ACM inmediatamente disponible. Los fármacos adrenérgicos (dobutamina, adrenalina) pueden ejercer efectos perjudiciales[889]. Cuando una paciente con miocardiopatía periparto está hemodinámicamente inestable, se puede considerar el tratamiento con levosimendán o ACM. Se puede considerar el implante de un DAVI como puente al tratamiento o puente a la recuperación en los casos de *shock* cardiogénico refractario[643]. Para pacientes con miocardiopatía periparto aguda, se ha propuesto la administración de bromocriptina, un inhibidor de la secreción de un fragmento de prolactina de 16 kDa que podría contribuir a la fisiopatología de la miocardiopatía periparto. Un estudio aleatorizado de 63 pacientes evaluó el tratamiento con bromocriptina a largo plazo (8 semanas) frente al tratamiento a corto plazo (1 semana). La bromocriptina se asoció con la recuperación de la función del VI, sin diferencias entre los 2 regímenes de tratamiento y en consonancia con los resultados de un registro internacional previo sobre miocardiopatía periparto[890,891]. Por lo tanto, se puede considerar la bromocriptina para el tratamiento de la miocardiopatía periparto. Si se inicia el tratamiento, se debe tener en cuenta sus efectos adversos, como trombosis venosa profunda y cese de la lactancia, por lo que se debe acompañar con anticoagulación profiláctica o terapéutica.

14.2. Miocardiopatías

14.2.1. Epidemiología y diagnóstico

Las miocardiopatías pueden ser heredadas (genética/familiar) y adquiridas. También se pueden acelerar por modificadores de la enfermedad[892–894]. Constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades y son la causa más importante de IC[895]. La miocardiopatía dilatada (MCD) tiene una prevalencia estimada de 1:250 a 1:500 en la población general, la miocardiopatía hipertrófica (MCH) se sitúa entre 1:500 y 1:5.000 y la miocardiopatía arritmogénica (MCA) se estima que está presente en 1:1.000 a 1:5.000 personas[895,896].

Entre las causas directas de las miocardiopatías se incluyen las variantes genéticas patogénicas (mutaciones), toxinas, autoinmunidad, enfermedades de almacenamiento, infecciones y taquiarritmias. Los modificadores de la enfermedad, entidades que pueden agravar o desencadenar una miocardiopatía, incluyen factores epigenéticos y modificadores adquiridos, como el embarazo y la mayoría de las comorbilidades cardiovasculares. Es importante tener presente durante el proceso diagnóstico la interacción entre las causas genéticas y las adquiridas[897]. La identificación de una causa adquirida de la miocardiopatía no excluye la presencia de una variante genética patogénica, mientras que esta requiere una causa adquirida o un modificador de la enfermedad para manifestarse clínicamente. Las causas y modificadores de la enfermedad más frecuentes se resumen en la tabla 25.

Los componentes clave del proceso diagnóstico de los pacientes con IC y miocardiopatía se recogen en la tabla 26[892,894,895,898,899]. Los aspectos específicos del diagnóstico y el tratamiento se resumen en las tablas 27-29. La anamnesis, las pruebas de laboratorio y las pruebas de imagen son los medios diagnósticos de primera línea. La ecocardiografía es esencial para el diagnóstico y la monitorización de la miocardiopatía hipertrófica, dilatada y arritmogénica. La RMC proporciona información morfológica y pronóstica más detallada y se debe hacer en la fase inicial. La prevalencia de las mutaciones genéticas varía según el fenotipo morfológico o la causa adquirida subyacente. Las mutaciones genéticas ocurren en alrededor del 40% de las MCD, el 60% de las MCH y el 15% de las miocardiopatías inducidas por quimioterapia, alcohólicas o periparto[895,898,900–905]. La prevalencia de las mutaciones genéticas es superior al 10% en la MCD no familiar[898,906]. La detección de una variante genética patogénica en los pacientes con miocardiopatía permite predecir mejor la progresión y los resultados de la enfermedad, puede contribuir a la indicación de implante de un dispositivo y al asesoramiento genético para las familias.

La biopsia endomiocárdica (BEM) con cuantificación inmunohistoquímica de células inflamatorias sigue siendo la prueba estándar para la identificación de la inflamación cardiaca. Permite confirmar el diagnóstico de enfermedad autoinmunitaria de los pacientes con MCD y sospecha de miocarditis de células gigantes, miocarditis eosinofílica, vasculitis y sarcoidosis[893,907]. También puede ayudar en el diagnóstico de enfermedades de depósito, incluidas la amiloidosis y la enfermedad de Fabry, cuando las pruebas genéticas o de imagen no permiten establecer un diagnóstico definitivo (véase también la sección 14.6). Asimismo, se puede considerar la BEM en la MCH si no se puede identificar causas genéticas o adquiridas. Se debe sopesar los riesgos y beneficios de la BEM y el procedimiento debe reservarse para situaciones específicas en las que los resultados de la prueba puedan afectar al tratamiento.

14.2.2. Tratamiento

El tratamiento farmacológico actual de los pacientes con IC y miocardiopatía dilatada, hipertrófica o arritmogénica no es diferente del tratamiento general de la IC, con la excepción de algunos aspectos peculiares que se resumen en las tablas 27-29. El estudio piloto TRED-HF evaluó la posibilidad de suspender el tratamiento farmacológico a los pacientes con MCD no isquémica que tuvieron una recuperación parcial o total de la FEVI (> 40%). En los primeros 6 meses, se observó recidiva de la MCD en el 44% de los pacientes y un remodelado rápido del VI con cambios tisulares y funcionales tempranos incluso en los pacientes en que no recidivó[271,908].

En un estudio de fase 3 aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo (EXPLORER-HCM), el tratamiento con mavacamtén mejoró la capacidad de ejercicio, la obstrucción del tracto de salida del VI, la clase funcional (NYHA) y el estado clínico de los pacientes con MCH obstructiva. Estos resultados ofrecen la posibilidad de un tratamiento específico para las miocardiopatías hereditarias[909].

Se debe considerar el implante de un DAI para los pacientes con MCD, MCH o miocardiopatía arritmogénica (véase la sección 6)[895,910–912]. La fuerza de la indicación varía según los factores de riesgo de muerte súbita, con mayor prioridad para los pacientes con un realce tardío de gadolinio (RTG) significativo en la RMC, pacientes más jóvenes o con un fenotipo familiar/genético específico (tablas 27-29).

Los modelos de riesgo para la predicción de los beneficios del DAI que se aplicaron a los pacientes reclutados en el estudio DANISH podrían ayudar a establecer la indicación de

Tabla 25
Posibles causas y modificadores de la enfermedad de las miocardiopatías más frecuentes

	Causa	Modificador de la enfermedad	Fenotipo
Mutaciones genéticas			
LMNA	x		MCD
TTN	x	x	MCD, (MCH)
ARM20	x		MCD
MYH7	x		MCD, MCH
MYPC	x		MCD, MCH
TnT	x		MCD, MCH
PLN	x		MCD, MCH, MCA
DSP	x	x	MCA, MCD, miocarditis
SCxN5a	x	x	MCA, (MCD)
Tropomiosina 1	x		MCD
Hemocromatosis (gen *HFE*, C282Y)	x		MCH, MCD
Galactosidasa A (enfermedad de Fabry)	x		MCH
Alteraciones neuromusculares			
Distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia miotónica	x		MCD
Trastornos sindrómicos			
Mutaciones mitocondriales ligadas a X	x		MCD
Enfermedades adquiridas			
Infección (virus)	x	x	Miocarditis, MCD
Enfermedades inmunomediadas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis)	x	x	Miocarditis, MCD
Tóxica (alcohol, anfetaminas, cocaína)	x	x	MCD, miocarditis
Fármacos (antraciclinas, trastuzumab, inhibidores de punto de control inmunitario)	x	x	MCD, miocarditis
Sobrecarga (hemocromatosis)	x	x	MCH, MCD
Periparto (embarazo)	x	x	MCD
Comorbilidades con posibles interacciones con mutaciones genéticas y efectos en el fenotipo y los resultados			
Taquiarritmias	x	x	MCD
Diabetes mellitus	x	x	MCD, MDH
Hipertensión	x	x	MCD, MDH
Hipotiroidismo e hipertiroidismo		x	MCD, MDH, miocarditis

DSP: desmoplaquina; LMNA: lámina A y C; MCA: miocardiopatía arritmogénica; MCD: miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; *MYH7*: gen de la cadena pesada de miosina; MYPC: proteína C de unión a la miosina; PLN: fosfolambán; *SCN5a: subunidad alfa del canal de sodio cardiaco 5; TnT: troponina T; TTN: titina.*

Tabla 26
Evaluación diagnóstica inicial de los pacientes con sospecha de miocardiopatía

Anamnesis que incluya preguntas detalladas sobre enfermedades sistémicas, agentes tóxicos (quimioterapia, alcohol, drogas) e historia familiar de enfermedad cardiaca o neuromuscular o muerte súbita cardiaca de familiares a una edad joven (< 50 años)
Pruebas de laboratorio, incluidas enzimas cardiacas y musculares, función hepática y renal, hemoglobina, recuento leucocitario (con recuento diferencial de leucocitos para detectar eosinofilia), péptidos natriuréticos, función tiroidea, estado del hierro y marcadores de enfermedad autoinmunitaria sistémica (PCR-as, anticuerpos antinucleares, receptores, receptores solubles de IL-2)
ECG estándar de 12 derivaciones y ecocardiografía para detectar arritmias y evaluar la estructura y la función cardiacas y alteraciones concomitantes
Coronariografía invasiva o angio-TC para descartar EC significativa en pacientes con disfunción cardiaca
RMC con secuenciación en T1 y T2 y RTG para visualizar cambios estructurales, depósito, infiltración, inflamación, fibrosis y tejido cicatricial
Asesoramiento y pruebas genéticas dependiendo de la edad, la historia familiar y el fenotipo cardiaco
ECG ambulatorio durante 24 o 48 h para detectar arritmias auriculares y ventriculares

EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; IL-2: interleucina 2; PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad; RMC: resonancia magnética cardiaca; RTG: realce tardío de gadolinio.

Tabla 27
Miocardiopatía dilatada o miocardiopatía hipocinética no dilatada: aspectos específicos del diagnóstico y el tratamiento

Criterios diagnósticos y definiciones[894,895]
MCD: dilatación del VI y disfunción sistólica en ausencia de condiciones de carga anormales conocidas o EAC significativa Miocardiopatía hipocinética no dilatada (MCHND): disfunción VI o biventricular global (FEVI < 45%) sin dilatación, en ausencia de condiciones de carga anormales conocidas o EAC significativa La MCD y la MCHND se consideran «familiares» si uno o más familiares de primer o segundo grado tienen estas enfermedades, o si un familiar de primer grado tuvo MCD confirmada en la autopsia y muerte súbita antes de los 50 años de edad
Asesoramiento y pruebas genéticas[892,894,898,916]
Indicación. Todos los pacientes con diagnóstico de MCD o MCHND y adultos familiares de primer grado de estos pacientes y una mutación patogenética, independientemente de su fenotipo, para identificar a los individuos afectados genéticamente en una fase preclínica Los adultos familiares de primer grado deben repetir la evaluación cada 5 años o antes si tienen menos de 50 años o se encuentran alteraciones no diagnósticas Se debe realizar una evaluación clínica, ECG, ecocardiografía y posiblemente RMC a todos los familiares de primer grado de los pacientes Los resultados pueden identificar a los pacientes con MCD o MCHND y riesgo muy alto de arritmias o que requieren otros tratamientos específicos La identificación temprana de familiares asintomáticos puede facilitar el tratamiento precoz y la prevención de la progresión de la IC, además del asesoramiento genético apropiado *Panel mínimo de genes*[a]*: TTN, LMNA, MHC, TnT, troponina-C, MYPC, ARM20, PLN*, subunidad alfa del canal de sodio, BAG3, actina alfa del músculo cardiaco, nexilina, tropomiosina-1, vinculina Se podría considerar otras secuencias adicionales para el análisis de un conjunto muy grande de genes cuando haya una historia familiar clara o un fenotipo estructural, preferiblemente combinado con segregación familiar
Biopsia endomiocárdica[97,907,917–919]
Indicación. Si hay sospecha de fenotipos que requieren tratamientos específicos (miocarditis de células gigantes, miocarditis eosinofílica, sarcoidosis, vasculitis, LES, otras enfermedades sistémicas, autoinmunitarias, inflamatorias o de depósito) *Número de muestras.* Un mínimo de 5, pero posiblemente al menos 7 muestras: 3 para patología, 2 para infección (ADN, RCP) y 2 para ADN/replicación viral[918,919] *Etiología.* Detección de virus cardiotrópicos comunes (parvovirus B19, HHV4, HHV6, enterovirus, adenovirus y Coxsackie) mediante RCPti cuando se sospeche etiología viral Se debe evaluar, si es posible, el ARBm viral para la replicación viral activa *Otras pruebas cuando estén indicadas:* CMV, VIH, *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Coxiella burnetii* (fiebre Q), *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas) y SARS-CoV-2 *Análisis inmunohistoquímico*. Cuantificación de linfocitos por tinción con CD3, CD4, CD8 o CD45 y macrófagos CD68 por mm^2; anti-HLA-DR Histología. Tinción de hematoxilina-eosina, evaluación de la fibrosis por tinción tricrómica de Masson y rojo picrosirio, detección de fibrillas amiloides con rojo Congo
Opciones terapéuticas[895,917]
Tratamiento de la IC-FEr (véase las secciones 5 y 6)
Mutación de *LMNA, ARN20, PLN y FLN.* Riesgo más alto de muerte súbita: se debe considerar la prevención primaria temprana con implante de DAI (según los factores de riesgo[b])[920]
Mutación de TTN. Tasa más alta de remodelado inverso del VI (en hasta el 70%), pero con riesgo más alto de taquiarritmias auriculares y ventriculares
Enfermedad de Lyme (Borrelia). Tratamiento con doxiciclina
Enfermedad de Chagas (T. cruzi). Tratamiento específico según las recomendaciones actuales[921,922]
Enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias. Considere el tratamiento inmunosupresor en la miocarditis de células gigantes, miocarditis eosinofílica, sarcoidosis o vasculitis, y para pacientes muy seleccionados con inflamación cardiaca de origen desconocido según la evaluación de un equipo multidisciplinar (cardiología e inmunología)

ADN: ácido desoxirribonucleico; ARM 20: ácido ribonucleico de unión al motivo 20; ARN: ácido ribonucleico; ARNm: ácido ribonucleico mensajero; BAG3: atanogén 3 asociado a Bcl2; CMV: citomegalovirus; DAI: desfibrilador automático implantable; EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; *FLN*: filamina; HHV: virus del herpes humano; HLA-DR: antígenos leucocitarios humanos, isotipo DR; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; LES: lupus eritematoso sistémico; *LMNA*: lámina A y C; MCD: miocardiopatía dilatada; MCHND: miocardiopatía hipocinética no dilatada; *MHC*: cadena pesada de miosina; MYPC: proteína C de unión a la miosina; *PLN*: fosfolambán; RCP: reacción en cadena de la polimerasa; RCPti: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; RMC: resonancia magnética cardiaca; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TnT: troponina T; TTN: titina; TVNM: taquicardia ventricular no mantenida; VI: ventrículo izquierdo; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
[a]Esta lista de genes no es exhaustiva e irá cambiando según se tenga más conocimiento sobre la patogénesis. Contacte con el departamento de genética para consultar el panel de genes que utilizan.
[b]Factores de riesgo de los pacientes con mutación de *LMNA:* TVNM durante ECG ambulatorio, FEVI < 45% en la primera evaluación, sexo masculino y mutaciones no antisentido (inserción, supresión, truncamiento o mutaciones que afectan al *splicing*).

DAI para los pacientes con MCD[166,913]. El tratamiento de la MCH y la miocardiopatía arritmogénica, incluidas las indicaciones de DAI, se describe en documentos publicados anteriormente[895,896,899,912,914,915].

14.3. Ventrículo izquierdo no compactado

El ventrículo izquierdo no compactado (VINC) es una miocardiopatía congénita poco frecuente que se caracteriza por trabeculaciones endomiocárdicas que aumentan en número y prominencia. En la mayoría de los casos, incluidos los causados por mutaciones de los genes *MYH7* o *MYBPC3*, el VINC es hereditario con un patrón autosómico dominante[644,937,938]. Existe un solapamiento claro en las familias con fenotipo de MCD y MCH. Con bastante frecuencia, se encuentran individuos con características de VINC en familias con miembros afectos que presentan MCH o MCD típicas. Por lo tanto, el VINC no se trata como una enfermedad separada, si no como una presentación rara de susceptibilidad genética a MCH o MCD[939].

14.4. Enfermedad auricular

14.4.1. Definición

La enfermedad auricular, también denominada insuficiencia o miopatía auricular, se puede definir como un conjunto de cambios

Tabla 28
Miocardiopatía hipertrófica: aspectos específicos del diagnóstico y el tratamiento

Definición[895,896,923]
Un grosor de la pared $>$ 14 mm en uno o más segmentos miocárdicos del VI que no se explica solo por las condiciones anormales de carga Una obstrucción del TSVI $\geq$ 30 mmHg en reposo o durante el ejercicio, hipertrofia asimétrica o un aumento de RTG con patrón parcheado en la pared media del segmento más atrofiado son indicadores adicionales de MCH Se puede considerar familiar cuando se confirma la MCH en 2 o más familiares de primer o segundo grado o cuando se confirma la MCH en autopsia y muerte súbita antes de los 50 años de edad de un familiar de primer grado
Diagnóstico diferencial
Puede resultar complejo en la hipertrofia fisiológica inducida por entrenamiento atlético intenso, hipertensión grave o estenosis aórtica y en la hipertrofia septal aislada. Se considera MCH genética si la hipertrofia del VI es desproporcionada con respecto al factor desencadenante adquirido Considere la amiloidosis una causa posible si se detecta un aumento del grosor del septo interauricular, las válvulas AV o la pared libre del VD (véase la sección 14.6)
Asesoramiento y pruebas genéticas
Indicación. Se debe ofrecer a los pacientes con diagnóstico de MCH para identificar una posible causa genética subyacente y a los familiares adultos de primer grado de los pacientes con MCH y una mutación patogénica, independientemente del fenotipo, con el objetivo de identificar en una fase preclínica a los individuos afectados Se debe realizar una evaluación clínica, ECG y ecocardiografía a los familiares de primer grado que tengan la misma mutación patogénica que el paciente Cuando no se identifiquen mutaciones genéticas en el paciente o si no se realizan pruebas genéticas, se debe considerar la evaluación clínica con ECG y ecocardiografía para los adultos familiares de primer grado, que se repetirá cada 2-5 años o antes si se detectan anomalías no diagnósticas Panel mínimo de genes[a] (la mutación de genes sarcoméricos se detecta en alrededor del 60% de los casos): *TTN, LMNA, MHC, TnT*, troponina-C, *MYPC, ARM20, PLN*, subunidad alfa del canal de sodio, BAG3, actina alfa del músculo cardiaco, nexilina, tropomiosina-1 y vinculina[898,924-926] Podrían considerarse secuencias adicionales para el análisis de un conjunto muy grande de genes cuando haya una historia familiar clara o un fenotipo estructural, preferiblemente combinado con segregación familiar. **Entidades específicas** *Miastenia:* considere la presencia de mutaciones mitocondriales ligadas a X, alteraciones del depósito de glucógeno, mutaciones de *FHLI*, ataxia de Friedreich *Entidades sindrómicas (deterioro cognitivo o visual, ptosis palpebral):* considere la presencia de mutaciones mitocondriales ligadas a X, síndrome de Noonan, enfermedad de Danon *Lentigos extendidos:* considere los síndromes de Leopard o Noonan
Biopsia endomiocárdica
Indicación. Se puede considerar cuando la evaluación clínica basal indica inflamación cardiaca o enfermedad de depósito que no se puede diagnosticar por otros medios[896] (véase la sección 14.6)
Opciones terapéuticas[895,896,923]
Obstrucción del TSVI Evite la hipovolemia (deshidratación), los dilatadores arteriales y venosos (nitratos e inhibidores de la fosfodiesterasa 5) y la digoxina. Administre bloqueadores beta no vasodilatadores o verapamilo si los bloqueadores beta no se toleran o no son eficaces Los diuréticos del asa o las tiacidas deben administrarse con precaución y a dosis bajas para mejorar la disnea asociada con la obstrucción del TSVI, pero evitando la hipovolemia Se puede considerar el tratamiento invasivo (reducción septal mediante ablación con alcohol o miomectomía) en centros con experiencia para los pacientes con un TSVI en reposo o máximo provocado $\geq$ 50 mmHg que siguen sintomáticos (NYHA III-IV o síncope) pese al TMO Pueden considerarse nuevos fármacos y dispositivos cuando estén disponibles[909,927]
Pacientes sintomáticos sin obstrucción del TSVI Uso cauteloso de diuréticos del asa o tiacidas a dosis bajas para evitar la hipovolemia El verapamilo y el diltiazem con una FEVI $>$ 50% y los bloqueadores beta no se toleran o no son eficaces
Indicación de DAI Basada en modelos de riesgo de muerte súbita cardiaca[928-930] Considere el implante de DAI en caso de: • Historia familiar de muerte súbita de uno o más familiares de primer grado antes de los 40 años de edad o muerte súbita a cualquier edad de un familiar de primer grado con MCH confirmada • Taquicardia ventricular no sostenida • Síncope por causas desconocidas[931]
Enfermedad de Fabry Terapia de reemplazo enzimático (déficit de alfagalactosidasa A)[895]
Amiloidosis. Véase la sección 14.6 y la figura 21

ARM20: ácido ribonucleico de unión al motivo 20; AV: auriculoventricular; BAG3: atanogén 3 asociado a Bcl2; DAI: desfibrilador automático implantable; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; *LMNA*: lámina A y C; MCH: miocardiopatía hipertrófica; MHC: cadena pesada de miosina; MYPC: proteína C de unión a la miosina; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; PLN: fosfolambán; RTG: realce tardío de gadolinio; TMO: tratamiento médico óptimo; TnT: troponina T; TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo; TTN: titina; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.
[a]Esta lista de genes no es exhaustiva e irá cambiando según se tenga más conocimiento sobre la patogénesis. Contacte con el departamento de genética para consultar qué panel de genes utilizan.

estructurales, electrofisiológicos y funcionales subclínicos que pueden tener consecuencias clínicas[606,940,941]. Se ha señalado que la enfermedad auricular une la IC (especialmente la IC-FEc) con la FA, ya que normalmente coexisten, están estrechamente relacionadas y comparten factores de riesgo[606,685,942,943].

14.4.2. Diagnóstico

Se puede evaluar el tamaño y la función auriculares mediante distintas modalidades de imagen, como ecocardiografía bidimensional o tridimensional, deformación miocárdica, TC y RMC[944]. Los

Tabla 29
Miocardiopatía arritmogénica: aspectos específicos del diagnóstico y el tratamiento[912,915,932]

Definición
Enfermedad hereditaria del músculo cardiaco caracterizada por la progresiva sustitución fibrograsa del miocardio del VD que puede actuar como sustrato de arritmias ventriculares, síncope de origen desconocido o muerte súbita cardiaca En más del 30% de los pacientes con MCA está implicado el VI y hay disfunción sistólica, por lo que su fenotipo se puede solapar con la MCD
Diagnóstico[933]
Se basa en la evaluación de una combinación de factores genéticos (mayormente mutaciones en genes desmosomales con patrón autosómico dominante), arritmias ventriculares documentadas y criterios de imagen (ecocardiografía y RMC) de displasia del VD con sustitución fibrograsa, confirmada mediante BEM o no. Las alteraciones electrocardiográficas específicas pueden estar presentes o ausentes
Asesoramiento y pruebas genéticas[898,912]
Indicación. Se debe ofrecer a los pacientes con sospecha de MCA y a los familiares adultos de primer grado de los pacientes con MCA y una mutación patogénica, independientemente del fenotipo, con el objetivo de identificar en una fase preclínica a los individuos afectados El cribado genético familiar puede estar indicado para la estratificación del riesgo de arritmias Se debe realizar una evaluación clínica, ECG, ecocardiografía y posiblemente RMC a los familiares de primer grado que tengan la misma mutación patogénica que el paciente Cuando no se identifican mutaciones genéticas en el paciente o si no se realizan pruebas genéticas, se debe considerar la evaluación clínica con ECG y ecocardiografía para los familiares de primer grado adultos, que se repetirá cada 2-5 años o antes si se detectan anomalías no diagnósticas
Panel mínimo de genes: *Genes desmosomales, fundamentalmente en caso de afección aislada del VD:* placoglobina, *DSP, PKP2, DSG2 y DSC2*[a] *Con afección del VI/MCD frecuente: DSP, FLNC, SCN5A, TMEM43, FLN, LDB3,* desmina, actinina alfa, *BAG3, NKX2-5, ARN20, SCN5A, KCNQ1, KCNH2, TRPM4* o variantes de PLN en particular *En caso de hipertrofia leve del VI:* considere variantes de la TnT *Anomalías cutáneas, hiperqueratosis palmar y plantar:* considere mutaciones recesivas raras que causan el síndrome de Carvajal y la enfermedad de Naxos. Placoglobina (*JUP*) *Si se detecta miocarditis y MCA mediante RMC:* considere variantes del gen *DSP*[934,935]
Biopsia endomiocárdica
Se debe reservar para pacientes muy seleccionados tras la evaluación de los resultados de pruebas no invasivas. La sustitución fibrograsa con o sin sustitución fibrótica en la biopsia son los hallazgos característicos. La BEM tiene poca sensibilidad para el diagnóstico de MCA en los casos de distribución focal
Opciones terapéuticas
Tratamiento para la IC-FEr (véase las secciones 5 y 6) Se debe evitar los deportes de competición y limitar el ejercicio a actividades de ocio[936] Pacientes con arritmias ventriculares: el tratamiento con bloqueadores beta debe aumentarse hasta la dosis máxima tolerada como tratamiento de primera línea. Se puede considerar la administración de amiodarona además de bloqueadores beta o cuando estos estén contraindicados o no se toleren. El implante de un DAI está indicado en caso de antecedente de muerte súbita recuperada o taquicardia ventricular sostenida o hemodinámicamente mal tolerada[910-912] Pacientes sin arritmias ventriculares: se puede considerar el implante de un DAI (véase la sección 6.1), incluso en pacientes con mutaciones de los genes *LMNA o FLNC y FEVI* $< 45\%$[912]

ARM20: ácido ribonucleico de unión al motivo 20; *BAG3*: atanogén 3 asociado a Bcl2; *BEM*: biopsia endomiocárdica; *DAI*: desfibrilador automático implantable; *DSC2*: desmocolina 2; *DSG2*: desmogleína 2; *DSP*: desmoplaquina; *ECG*: electrocardiograma; *FEVI*: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; *FLN*: filamina; *FLNC*: filamina C; *IC*: insuficiencia cardiaca; *IC-FEr*: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; *JUP*: placoglobina de unión; *KCNH2*: canales de potasio activados por voltaje, subfamilia H, miembro 2; *KCNQ1*: canales de potasio activados por voltaje, subfamilia Q, miembro 1; *LDB3*: proteína de unión al dominio 3 de LIM; *LMNA*: lámina A y C; MCA: miocardiopatía arritmogénica; MCD: miocardiopatía dilatada; *NKX2-5*: factor de transcripción relacionado con NK2.5; *PKP2*: placofilina 2; *PLN*: fosfolambán; *RMC*: resonancia magnética cardiaca; *SCN5a*: subunidad alfa del canal de sodio cardiaco 5; *TMEM43*: proteína transmembrana 43; *TnT*: troponina T; *TRPM4*: receptor de potencial transitorio de subfamilia M, miembro 4; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

biomarcadores cardiacos, como troponinas cardiacas de alta sensibilidad y PN, aportan información sobre aspectos fisiopatológicos de la enfermedad auricular[945–947]. Las altas concentraciones de PN en la FA también pueden indicar enfermedad auricular subyacente[942,948]. Hasta ahora no se ha llevado a cabo una caracterización exhaustiva de los factores clínicos, de imagen, bioquímicos y moleculares de la enfermedad auricular.

14.4.3. Tratamiento

La enfermedad auricular es un nuevo objetivo terapéutico para la prevención de la FA, la tromboembolia sistémica y, quizá, la IC-FEc[949]. La enfermedad auricular parece resultar de factores de riesgo y comorbilidades compartidas que predisponen tanto a la FA como a la IC, por lo que la diabetes mellitus, la hipertensión, la obesidad, el tabaquismo y la inactividad física son de suma importancia para su desarrollo[7,950].

El tratamiento efectivo de la IC y la FA (véase la sección 12.1.1), además del tratamiento de la insuficiencia mitral (véase la sección 12.3.3), también contribuyen a contrarrestar la progresión de la enfermedad auricular.

14.5. Miocarditis

14.5.1. Epidemiología y diagnóstico

La incidencia mundial de la miocarditis aguda se estima en 1,5 millones de casos anuales[951]. La contribución de la miocarditis como causa de la IC varía según la edad y las regiones geográficas desde aproximadamente el 0,5 al 4,0%[918,952]. La inflamación crónica documentada por biopsia endomiocárdica se puede encontrar en un 9-30% de los pacientes adultos con MCD[918,953]. Las etiologías más frecuentes que desencadenan la miocarditis aguda en Europa se resumen en la tabla 30.

La presentación clínica de la miocarditis aguda puede abarcar desde síntomas leves a *shock* cardiogénico. El proceso diagnóstico de la miocarditis aguda en pacientes con IC se resume en la tabla 31

Tabla 30
Etiologías que pueden desencadenar miocarditis aguda para tener en cuenta[917]

Infecciosa	
Viral	Parvovirus B19, virus de herpes humano 6, virus de Epstein-Barr, enterovirus (Coxsackie, adenovirus), CMV, VIH, SARS-CoV-2
Otros	*Borrelia, Coxiella burnetii* (fiebre Q)
Enfermedad sistémica	
Autoinmunitaria y otras	Sarcoidosis, miocarditis de células gigantes, miocarditis eosinofílica, LES, vasculitis con ANCA positiva, artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunitarias
Tóxica	
Medicación	Inhibidores de punto de control inmunitario, antraciclinas, clozapina, fármacos adrenérgicos, fluorouracilo 5
Otros agentes	Alcohol, anfetaminas, cocaína

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; CMV: citomegalovirus; LES: lupus eritematoso sistémico; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

y la figura 20. Los criterios específicos para la biopsia y la RMC se encuentran en las tablas 32 y 33.

14.5.2. Tratamiento

Puede ser útil hospitalizar al menos 48 h a los pacientes con miocarditis aguda e IC, especialmente en caso de concentraciones elevadas de troponinas y disfunción cardiaca o arritmias en la presentación inicial.

Aunque no hay pruebas suficientes en el contexto específico de la miocarditis aguda, en caso de disfunción sistólica del VI se recomienda el tratamiento para la IC-FEr. El tratamiento inmunosupresor solo está indicado en casos seleccionados de miocarditis aguda (tabla 34). Una vez reducidas las enzimas cardiacas, revertidas las arritmias y estabilizada la disfunción sistólica, se debe continuar el tratamiento estándar de la IC durante al menos 6 meses (véase la figura 20).

Se ha valorado el tratamiento inmunosupresor para la inflamación cardiaca crónica confirmada en biopsia y sin evidencia de infección viral activa[918,919]. Este tratamiento se asoció con una mejoría de la función cardiaca en pequeños estudios y con mejores

Tabla 31
Proceso diagnóstico en caso de sospecha de miocarditis aguda

Definición de sospecha de miocarditis aguda			
Presentación clínica y una o más pruebas diagnósticas obligatorias con resultados positivos (preferiblemente RMC), en ausencia de EC, valvulopatía o cardiopatía congénita significativas u otras causas			
		Sensibilidad	**Especificidad**
Presentación clínica			
Dolor torácido agudo/de nueva presentación, disnea, signos de IC izquierda o derecha, arritmias no explicadas o muerte súbita recuperada		Baja	Baja
Pruebas diagnósticas obligatorias			
ECG	Alteraciones nuevas y dinámicas en ST-T, incluida la elevación del segmento ST en seudoinfarto, arritmias auriculares o ventriculares, bloqueos AV y alteraciones del QRS	Alta	Baja
Pruebas de laboratorio	Troponinas elevadas con cambios dinámicos compatibles con necrosis miocárdica Análisis estándar, incluido recuento leucocitario para descartar eosinofilia[919,954]	Intermedia	Baja
Ecocardiografía	Nuevas anomalías estructurales o funcionales, anomalías de la movilidad de la pared regional o disfunción ventricular general sin dilatación ventricular o con dilatación leve, aumento del grosor parietal debido a edema miocárdico, derrame pericárdico o trombos intracardiacos no relacionados con otras enfermedades (p. ej., EC, SCA o valvulopatía)	Alta	Baja
RMC	Detección de edema, inflamación y fibrosis, cuantificación y localización mediante mapeo en T1 y T2, evaluación del volumen extracelular y RTG (véase la tabla 33)[955,956]	Alta	Intermedia
Pruebas diagnósticas adicionales			
Coronariografía o angio-TC	Excluye la EC o los SCA significativos en caso de sospecha clínica de miocarditis	Alta	Alta
Biopsia endomiocárdica	Diagnóstico e indicación de tratamiento específico (véase la tabla 32)	Intermedia	Alta
PET cardiaca	Puede ser útil en pacientes que no pueden someterse a RMC o con sospecha de enfermedad autoinmunitaria o sarcoidosis cardiaca[919,957]	Baja	Baja
Pruebas de laboratorio adicionales	Enzimas de músculo esquelético, función hepática y renal, péptidos natriuréticos, función tiroidea, estado del hierro, marcadores de enfermedad sistémica autoinmunitaria	Baja	Baja
	PCR elevada en el 80-90% de los pacientes[919,954]	Intermedia	Baja
	Determinación por RCP de virus cardiotrópicos comunes. Puede detectar la infección sistémica, pero no puede probar la infección cardiaca ni sustituir el análisis genómico viral en muestras de BEM[917] Los anticuerpos IgG circulantes contra virus cardiotropos son comunes en ausencia de miocarditis viral Utilidad diagnóstica muy limitada[917,918] Pruebas específicas para SARS-CoV-2, *Borrelia*, VIH o CMV en caso de sospecha clínica	Baja	Baja

AV: auriculoventricular; BEM: biopsia endomiocárdica; CMV: citomegalovirus; EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; IC: insuficiencia cardiaca; IgG: immunoglobulina G; PCR: proteína C reactiva; PET: tomografía por emisión de positrones; QRS: ondas Q, R y S en el ECG; RCP: reacción en cadena de la polimerasa; RMC: resonancia magnética cardiaca; RTG: realce tardío de gadolinio; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; SCA: síndrome coronario agudo; ST-T: segmento ST y onda T en el electrocardiograma; ST: segmento ST en el electrocardiograma; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

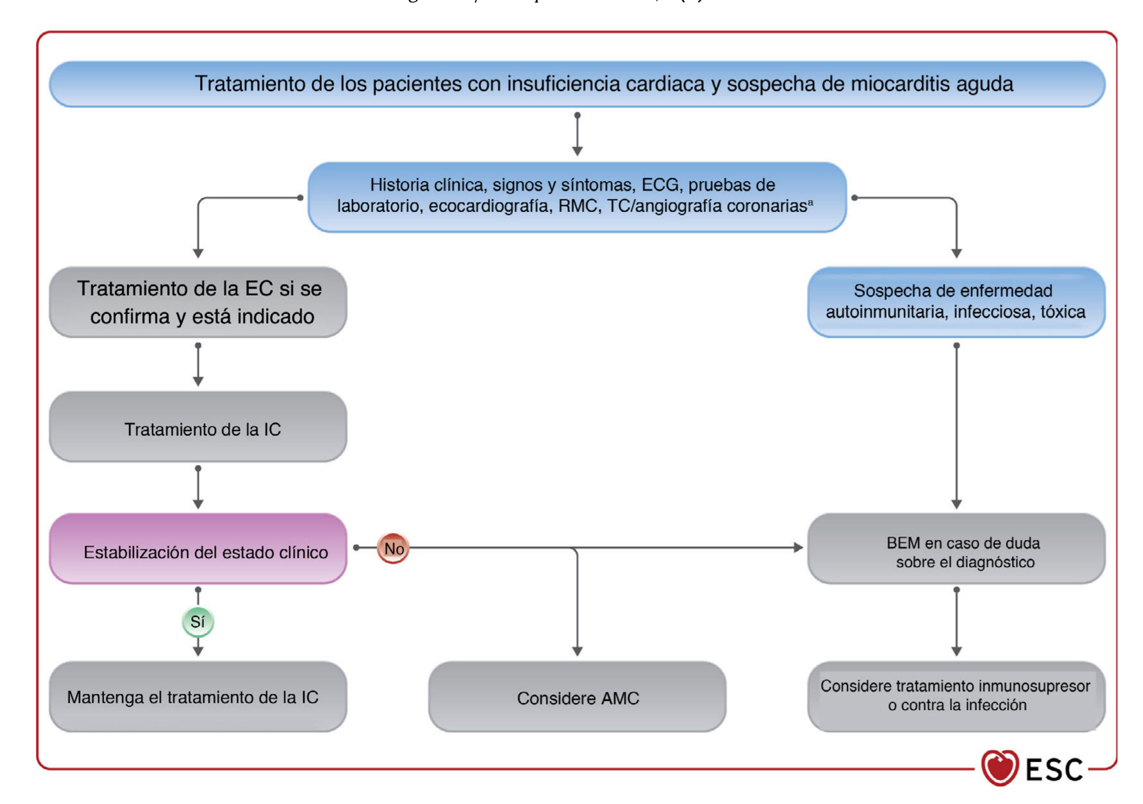


Figura 20. Tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca y miocarditis aguda. ACM: asistencia circulatoria mecánica; BEM: biopsia endomiocárdica; EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; IC: insuficiencia cardiaca; RMC: resonancia magnética cardiaca; SCA: síndrome coronario agudo; TC: tomografía computarizada. [a]Para descartar EC/SCA.

Tabla 32
Biopsia endomiocárdica para pacientes con sospecha de miocarditis

Indicación (véase también la sección 4.3) Disfunción cardiaca grave, progresiva o persistente o arritmias ventriculares potencialmente mortales o bloqueo AV de tipo Mobitz 2 de segundo grado o mayor cuando no se espera una respuesta a corto plazo (< 1-2 semanas) al tratamiento médico habitual El objetivo es identificar la etiología e indicar el tratamiento específico (p. ej., miocarditis de células gigantes, miocarditis eosinofílica, sarcoidosis cardiaca, trastornos sistémicos inflamatorios)[97,98,917,918,958]
Número y zona de obtención de las muestras Un mínimo de 5, pero posiblemente al menos 7 muestras: 3 para patología, 2 para infecciones (ADN, RCP) y 2 para virus del ADN/reproducción viral. Ventrículo izquierdo y/o derecho. Se puede considerar la RMC o la PET para guiar la obtención de muestras[919]
Etiología Análisis genómico cuantitativo viral de la RCP para virus cardiotrópicos comunes (parvovirus B19, HHV4, HHV6, enterovirus, adenovirus y Coxsackie) mediante RCP-ti Se puede determinar el ARMm viral para la reproducción viral activa, aunque tiene una sensibilidad baja Si está indicado, evalúe la presencia de CMV, VIH, *Borrelia, Coxiella burnetii* (fiebre Q) y SARS-CoV-2
Diagnóstico de inflamación Análisis inmunohistoquímico con tinción de anticuerpos anti-CD3, CD4, CD8 o CD45 para linfocitos y anticuerpos anti-CD68 para macrófagos y anticuerpos anti-HLA-DR[907,917,918,954]
Implicaciones terapéuticas *Tratamiento inmunosupresor.* Puede estar indicado con base en los resultados de la BEM, p. ej., en la miocarditis de células gigantes o en la miocarditis eosinofílica, pero posiblemente también en la sarcoidosis o la vasculitis o para pacientes seleccionados con inflamación cardiaca significativa de origen desconocido, según la valoración de un equipo multidisciplinario[98,917–919,954] *Tratamiento antibiótico: Borrelia* (enfermedad de Lyme) *Tratamiento antiviral:* VIH, CMV, HHV6 dependiendo de la carga y la reproducción viral (ARNm)

ADN: ácido desoxirribonucleico; ARNm: ácido ribonucleico mensajero; BEM: biopsia endomiocárdica; CMV: citomegalovirus; HHV: virus de herpes humano; HLA-DR: antígenos leucocitarios humanos, isotipo DR; PET: tomografía por emisión de positrones; RCP: reacción en cadena de la polimerasa; RCPti: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; RMC: resonancia magnética cardiaca; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 33
Resonancia magnética cardiaca para pacientes con sospecha de miocarditis[955,956]

Indicación Está indicada en la fase basal para pacientes con historia clínica + ECG, troponina elevada o anomalías ecocardiográficas y EC significativa descartada o poco probable Es recomendable para el seguimiento de los pacientes con disfunción persistente en la ecocardiografía, arritmias o anomalías en el ECG[a]
Hallazgos más importantes *Basales:* imágenes ponderadas en T1 (inflamación, daño) y T2 (edema), volumen extracelular y RTG en las 2 primeras semanas tras la presentación de los síntomas[956,960] En el *seguimiento:* RTG para evaluar el grado de cicatrización, mapeo en T1 y T2 para identificar la inflamación persistente[a]
Relevancia diagnóstica Al menos un criterio con base en T_2 (aumento global o regional del tiempo de relajación miocárdica en T_2 o un aumento de la intensidad de la señal de las imágenes ponderadas en T_2), con al menos un criterio con base en T_1 (aumento del T_1 miocárdico, volumen extracelular o RTG) en la fase aguda La presencia de un solo marcador (en T_2 o T_1) podría sustentar el diagnóstico de inflamación miocárdica aguda en un contexto clínico compatible, aunque su especificidad es menor en la fase aguda Un estudio T_1/T_2 negativo no excluye un proceso inflamatorio en marcha durante la fase aguda[a]

EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; RMC: resonancia magnética cardiaca; RTG: realce tardío de gadolinio.
[a]Suelen ser necesarios como mínimo 3 meses para que desaparezcan de la RMC los signos de edema (secundario a inflamación en la fase aguda o basal). A los 6 meses, los signos de edema en T_1 o T_2 deberían haber desaparecido si la inflamación se ha revertido completamente. No obstante, la ausencia de signos de edema en T_1 o T_2 no descarta una posible inflamación crónica de baja intensidad.

Tabla 34
Tratamiento y seguimiento de la miocarditis aguda

Se debe iniciar el tratamiento de la IC en caso de disfunción sistólica del VI en el momento de la presentación y se continuará durante al menos 6 meses hasta la recuperación funcional completa (FEVI > 50%)[918,919]
Es necesario el tratamiento inmunosupresor durante al menos 6-12 meses para la miocarditis aguda con evidencia clínica de enfermedad autoinmunitaria o confirmada por BEM, incluida la miocarditis de células gigantes, vasculitis o sarcoidosis[98,917-919,953,954,961]
No se recomienda prescribir sistemáticamente tratamiento inmunosupresor para la miocarditis aguda sin evidencia clínica de enfermedad autoinmunitaria o confirmada mediante BEM[917]. Se puede valorar la administración de tratamiento empírico inicial con corticoides intravenosos en los casos de alta sospecha de miocarditis en relación con entidades inmunitarias, especialmente si se complica con IC aguda, arritmias malignas o bloqueo AV de grado alto[954,962]
En caso de síntomas, enzimas cardiacas elevadas o anomalías en el ECG o en pruebas de imagen, se debe evitar la actividad deportiva intensa durante al menos 6 meses desde la recuperación completa[936]
Es necesario un seguimiento anual con ECG y ecocardiografía durante al menos 4 años, ya que la miocarditis aguda puede causar miocardiopatía dilatada en alrededor del 20% de los casos

AV: auriculoventricular; BEM: biopsia endomiocárdica; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; VI: ventrículo izquierdo.

resultados en un estudio observacional retrospectivo[953,963,964]. Son necesarios estudios prospectivos con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores, ya sean antiguos o modernos. Está en marcha un estudio controlado con placebo sobre los efectos de la inmunoabsorción con inmunoglobulina intravenosa y se están estudiando otras opciones de tratamiento[919].

14.6. Amiloidosis

14.6.1. Epidemiología y diagnóstico

La amiloidosis cardiaca o miocardiopatía amiloide sigue siendo una causa de IC infradiagnosticada[895,965,966]. Las 2 formas de amiloidosis cardiaca más prevalentes son la amiloidosis de cadenas ligeras de inmunoglobulina (AL-CA) y la amiloidosis por transtirretina (ATTR). La TTR-CA incluye el tipo salvaje (> 90% de los casos) y el tipo hereditario o variante (< 10%). Se estima que entre el 6 y el 16% de los pacientes mayores de 65 años con HVI de etiología desconocida o IC-FEc al ingreso o estenosis aórtica grave sometidos a reemplazo de válvula aórtica podrían tener TTR-CA de tipo salvaje[967–972].

Recientemente se ha revisado el diagnóstico y el tratamiento de la amiloidosis cardiaca[973]. La edad (> 65 años) y la IC, junto con un grosor de la pared del VI > 12 mm en la ecocardiografía, son los criterios más importantes para la sospecha de amiloidosis cardiaca[973]. Los criterios para sospechar amiloidosis cardiaca y confirmar el diagnóstico se encuentran en la tabla 35 y la figura 21 de esta guía y en la tabla 25 del material adicional[973,974]. La imagen cardiaca y la biopsia endomiocárdica o extracardiaca son necesarias para el diagnóstico de la AL-CA en los pacientes con pruebas hematológicas anormales (figura 21).

La gammagrafía planar con ^{99m}Tc-PYP, DPD o HMDP y con SPECT tiene una especificidad y un valor predictivo positivo del 100% para la TTR-CA[975]. Sin embargo, la RMC tiene sensibilidad y especificidad del 85 y el 92% respectivamente[966,976]. La forma hereditaria de la amiloidosis se debe descartar mediante pruebas genéticas. La biopsia endomiocárdica es la prueba estándar para el diagnóstico de la TTR-CA, ya que tiene cerca del 100% de sensibilidad y especificidad si las muestras se obtienen en más de 4 zonas distintas y se determina la presencia de depósitos amiloides mediante la tinción con rojo Congo[966]. No obstante, la biopsia no es necesaria en caso de obtenerse un grado 2-3 de positividad en la gammagrafía con SPECT (figura 21)[973].

14.6.2. Tratamiento de la amiloidosis y la insuficiencia cardiaca

El mantenimiento de la euvolemia es crucial aunque complejo, dada la marcada reducción de la capacidad ventricular[977]. Si hay síntomas de IC, se puede administrar un diurético del asa, posiblemente con un ARM, pero la hipotensión ortostática puede causar intolerancia. Asimismo, los BB, la digital, los IECA, los ARA-II y los INRA pueden no tolerarse bien debido a la hipotensión, y además su utilidad en el tratamiento de la amiloidosis no está bien definida. Es frecuente que haya que valorar la suspensión de estos tratamientos debido a hipotensión o bradicardia[973,974]. Deben evitarse los BCC, ya que pueden causar hipotensión grave y fatiga o formar complejos con amiloides[966].

La infiltración amiloide en la pared auricular produce miopatía auricular y disociación electromecánica con riesgo embólico alto. Los pacientes con amiloidosis cardiaca y antecedentes de FA deben recibir tratamiento anticoagulante. Hasta ahora, no hay datos que sustenten el tratamiento anticoagulante para pacientes en ritmo sinusal[7,978]. La amiodarona es el fármaco antiarrítmico preferido[973].

El tratamiento de la amiloidosis de cadenas ligeras de inmunoglobulina (AL-CA) se basa en el tratamiento del trastorno hematológico subyacente con quimioterapia o trasplante autólogo de células madre.

La estabilización y la reducción de la producción de TTR son la base del tratamiento de la amiloidosis por transtirretina (TTR-CA). El trasplante de hígado y/o corazón solo se debe considerar en la fase terminal de la TTR-CA. El tratamiento con tafamidis se asoció con una reducción de la mortalidad por cualquier causa y las

Tabla 35
Signos de alarma en las formas más frecuentes de amiloidosis cardiaca

Tipo	Signos de alerta	TTR	AL
Extracardiaco	Polineuropatía	×	×
	Disautonomía	×	×
	Hematomas cutáneos		×
	Macroglosia		×
	Sordera	×	
	Síndrome de túnel carpiano bilateral	×	
	Rotura atraumática del tendón bíceps	×	
	Estenosis del canal lumbar	×	
	Depósitos intravítreos	×[a]	
	Historia familiar	×[a]	
	Insuficiencia renal		×
	Proteinuria		×
Cardiacos	*Clínicos*		
	Hipotenso o normotenso, si antes estaba hipertenso	×	×
	ECG		
	Patrón del ECG de seudoinfarto	×	×
	Voltaje QRS bajo/disminuido para el grosor del VI	×	×
	Alteraciones de la conducción AV	×	×
	Pruebas de laboratorio		
	Concentración de NT-proBNP desproporcionadamente alta para el grado de IC	×	×
	Concentraciones de troponina que persisten elevadas	×	×
	Ecocardiografía		
	Aspecto granular o *sparkling* del miocardio	×	×
	Engrosamiento de la pared del ventrículo derecho	×	×
	Engrosamiento de las válvulas auriculoventriculares	×	×
	Derrame pericárdico	×	×
	Strain longitudinal reducido pero conservado en segmentos apicales	×	×
	RMC		
	RTG subendocárdico	×	×
	Valores en T1 nativos elevados	×	×
	Aumento del volumen extracelular	×	×
	Cinética anormal del gadolinio	×	×

AL: cadena ligera de inmunoglobulina; AV: auriculoventricular; CA: amiloidosis cardiaca; ECG: electrocardiograma; IC: insuficiencia cardiaca; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral; QRS: ondas Q, R y S en el ECG; RMC: resonancia magnética cardiaca; RTG: realce tardío de gadolinio; TTR: transtirretina; VI: ventrículo izquierdo.
Adaptada de García-Pavia et al.[973].
[a]TTR-CA hereditaria.

hospitalizaciones por causas cardiovasculares en la TTR-CA cardiaca y no cardiaca hereditaria y de tipo salvaje confirmada mediante biopsia; este efecto se observó sobre todo en los pacientes en NYHA I y II en la fase basal. La mejoría funcional se apreció en los primeros 6 meses, pero la reducción de la mortalidad ocurrió casi 2 años más tarde[979,980]. Se puede considerar el patisirán intravenoso —una molécula de interferencia del ARN— o inotersén subcutáneo —un oligonucleótido antisentido inhibidor de la TTR— para los pacientes con polineuropatía amiloidótica por TTR hereditaria (figura 21)[981,982]. Se puede considerar el diflunisal fuera de indicación combinado con un inhibidor de la bomba de protones para la TTR-CA de tipo salvaje[983].

14.7. Miocardiopatía por sobrecarga de hierro

La sobrecarga de hierro es el resultado de un aumento determinado genéticamente de la absorción intestinal de hierro en el contexto de la hemocromatosis hereditaria (sobrecarga de hierro primaria) o por múltiples transfusiones sanguíneas requeridas para el tratamiento de enfermedades hematológicas, como la betatalasemia (sobrecarga de hierro secundaria)[984]. En la sobrecarga de hierro, la capacidad de unión al hierro de la transferrina está saturada y el hierro no ligado a transferrina penetra en los cardiomiocitos a través de los canales del calcio de tipo L, lo que produce daño miocárdico oxidativo[985].

Otras complicaciones inducidas por el hierro, como la enfermedad hepática y las anomalías endocrinas, contribuyen adicionalmente al deterioro cardiaco[986,987]. El resultado final es la aparición de miocardiopatía por sobrecarga de hierro, que puede tener un fenotipo restrictivo o dilatado; el primero puede evolucionar al segundo con la progresión de la enfermedad. El depósito miocárdico de hierro se puede calcular con precisión mediante la técnica de RMCT2*; los valores de T2* se correlacionan con la función sistólica del VI y el VD y predicen IC o arritmias inducidas por sobrecarga de hierro[984]. El tratamiento con quelantes del hierro como la deferoxamina, deferiprona y deferasirox es efectivo para la prevención de la miocardiopatía por sobrecarga de hierro, mientras que cuando ya está establecida se puede revertir completamente con terapia quelante intensiva y combinada[985].

Recomendaciones sobre el tratamiento de la amiloidosis cardiaca y por transtirretina

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]
Está recomendado el tratamiento con tafamidis para los pacientes con miocardiopatía por TTR hereditaria confirmada mediante pruebas genéticas y síntomas de NYHA I-II para aliviar los síntomas y reducir las hospitalizaciones por causas cardiovasculares y la mortalidad[979]	I	B
Está recomendado el tratamiento con tafamidis para los pacientes con TTR-CA de tipo salvaje y síntomas de NYHA I-II para aliviar los síntomas y reducir las hospitalizaciones por causas cardiovasculares y la mortalidad[979]	I	B

CA: amiloidosis cardiaca; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; TTR: transtirretina.
[a]Clase de recomendación.
[b]Nivel de evidencia.

14.8. Cardiopatía congénita en el adulto

En una reciente guía de la ESC se ha revisado el diagnóstico y el tratamiento de la cardiopatía congénita del adulto (CCA)[988]. La IC

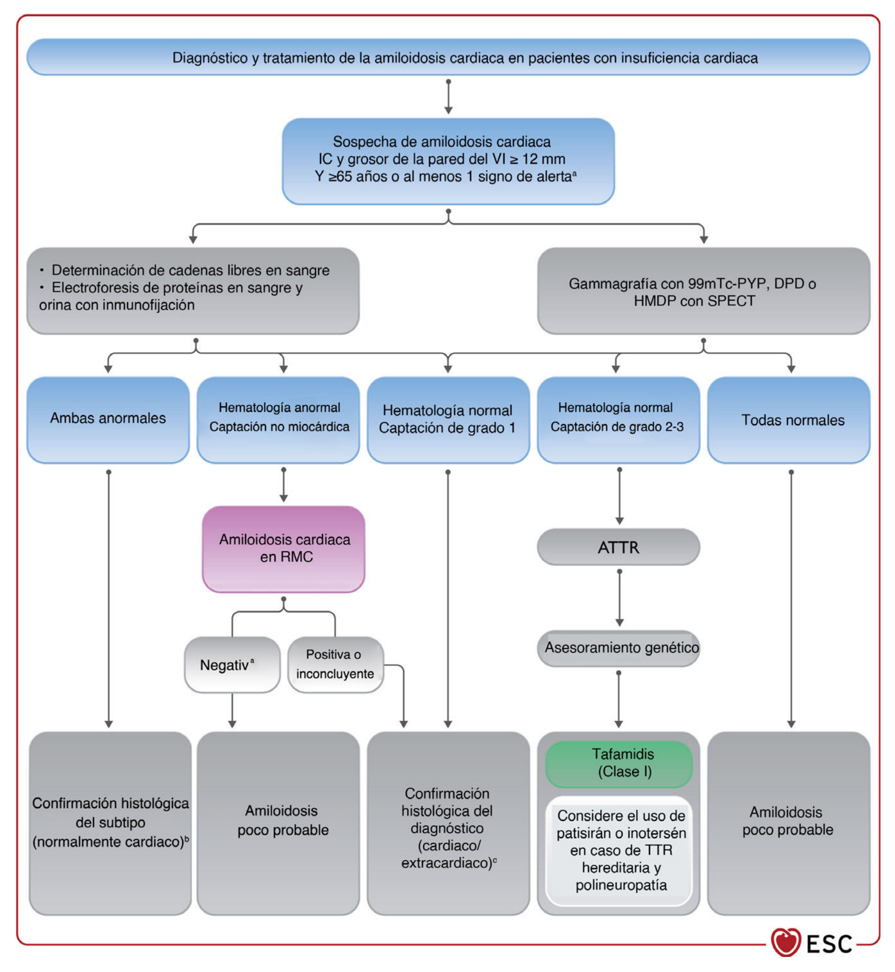


Figura 21. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca. Adaptada de García-Pavia et al.[973]. ^{99m}Tc-PYP: pirofosfato de tecnecio; ATTR: amiloidosis por transtirretina; DPD: ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxilico; HMDP: hidroxil metilo bisfosfonato; IC: insuficiencia cardiaca; RMC: resonancia magnética cardiaca; SPECT: tomografía por emisión monofotónica; VI: ventrículo izquierdo. [a]Los signos de alerta se recogen en la tabla 35. [b]Por lo general se requiere biopsia endomiocárdica para el diagnóstico del subtipo cardiaco. [c]Requiere biopsia que puede ser cardiaca o abdominal.

Tabla 36
Tratamiento de la cardiopatía congénita del adulto y la insuficiencia cardiaca en centros especializados

Se debe derivar a centros especializados a los pacientes con CCA e IC crónica
Se debe seguir las guías actuales para el tratamiento médico de la IC crónica a falta de guías específicas para la CCA. No está claro si el tratamiento a largo plazo con moduladores neurohormonales afecta a los resultados clínicos y el pronóstico en la CCA
El sacubitrilo-valsartán puede reducir la morbilidad[991-993], pero por ahora no se puede establecer recomendaciones por la naturaleza retrospectiva o anecdótica de estas observaciones
Se debe tratar las comorbilidades de la IC, como diabetes mellitus, FA, ACS, déficit de hierro y caquexia, siguiendo las recomendaciones específicas descritas en este documento
En la circulación biventricular, los pacientes con insuficiencia sistémica del VI deben recibir tratamiento convencional para la IC; esta recomendación se puede considerar también para pacientes sintomáticos con ventrículo derecho sistémico defectuoso
El tratamiento con diuréticos está recomendado para controlar los síntomas de retención de fluidos
Se debe iniciar con precaución el tratamiento de los pacientes sintomáticos con ventrículo único defectuoso tras operación de Fontan o en caso de cortocircuitos persistentes derecha-izquierda y teniendo en cuenta el equilibrio inestable entre la precarga ventricular y la poscarga sistémica
La TRC puede ser una opción terapéutica para los pacientes con CCA e IC, pero la evidencia en este contexto específico es insuficiente. La eficacia de la TRC depende del sustrato estructural y funcional subyacente, como la anatomía del ventrículo sistémico (izquierdo, derecho o ventrículo funcional único), la presencia y el grado de insuficiencia de las válvulas AV sistémicas, la enfermedad miocárdica primaria o la cicatrización y el tipo de retraso de la conducción eléctrica[988]
El tratamiento de los pacientes con CCA e IC aguda se debe administrar en un centro especializado, con experiencia en el uso de inotrópicos y disponibilidad de oxigenador extracorpóreo de membrana y técnicas avanzadas de tratamiento puente[988,994]
Se recomienda que un equipo de especialistas en CCA e IC evalúe en el momento oportuno la indicación de trasplante en un centro de trasplante con experiencia en CCA
Los dispositivos de asistencia ventricular pueden ser el tratamiento puente al trasplante; para un subgrupo de pacientes podría ser una opción de terapia de destino

ACS: apnea central del sueño; AV: auriculoventricular; CCA: cardiopatía congénita del adulto; FA: fibrilación auricular, IC: insuficiencia cardiaca; TRC: terapia de resincronización cardiaca; VI: ventrículo izquierdo.

es un problema común que afecta al 20-50% de la población con CCA y una importante causa de muerte[989]. La fisiopatología de la disfunción cardiaca en la CCA suele diferenciarse de la cardiopatía adquirida (no congénita), particularmente en los individuos con: VD sistémico, ventrículo subpulmonar defectuoso, fisiología de ventrículo único[988], daño relacionado con la cirugía, sobrecarga crónica de presión o volumen en ventrículo sistémico o subpulmonar y aquellos con hipertrofia o sin compactación inducidas por mutaciones genéticas. Por lo tanto, no siempre se puede extrapolar las recomendaciones actuales para el tratamiento de la IC a los pacientes con CCA. Además, los datos disponibles sobre el tratamiento de la IC en pacientes con CCA no son concluyentes y derivan de cohortes de pocos pacientes. Por consiguiente, las recomendaciones específicas en la CCA se basan fundamentalmente en la experiencia clínica o en declaraciones de posición[990].

Se debe derivar a los pacientes con CCA e IC a centros especializados. La tabla 36 resume los principios generales de tratamiento mientras se espera a la derivación del paciente.

15. MENSAJES CLAVE

- Los pacientes con IC se clasifican según su FEVI. Los que tienen la FEVI entre el 41 y el 49% se definen como «FEVI ligeramente reducida» (IC-FElr).
- La determinación de PN y la ecocardiografía tienen un papel central en el diagnóstico de la IC.
- Los IECA o INRA, los BB, los ARM y los iSGLT2 son la piedra angular del tratamiento de los pacientes con IC-FEr.
- Se recomienda el implante de un DAI para pacientes seleccionados con IC-FEr de etiología isquémica y se debe considerar en la IC-FEr de etiología no isquémica.
- Se recomienda la TRC con marcapasos o desfibrilador para los pacientes con IC-FEr en ritmo sinusal y BCR $\geq$ 150 ms, y se debe considerar para aquellos con BCR entre 130-149 ms o sin BCR $\geq$ 150 ms.
- Las terapias avanzadas para la IC (trasplante cardiaco, ACM) pueden ser adecuadas para pacientes seleccionados.
- Se puede considerar la administración de IECA/INRA, BB y ARM a los pacientes con IC-FElr.
- El diagnóstico de IC-FEr requiere evidencia objetiva de anomalías cardiacas estructurales o funcionales, además de concentraciones de PN elevadas compatibles con disfunción diastólica del VI y presiones elevadas de llenado del VI. Se recomienda una prueba de estrés diastólico cuando estos marcadores no sean concluyentes.
- Hasta la fecha, no se ha demostrado que ningún tratamiento reduzca la morbimortalidad de los pacientes con IC-FEc.
- Se recomienda incluir a los pacientes con IC en un programa multidisciplinario de atención especializada.
- Para los pacientes que puedan, se recomienda la actividad física para mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida y reducir las hospitalizaciones por IC.
- Para evaluar la indicación de trasplante cardiaco, se debe derivar a los pacientes con IC avanzada refractaria a tratamiento farmacológico o con dispositivos que no tengan contraindicaciones absolutas. Se puede considerar también la ACM como puente al trasplante o como terapia definitiva para pacientes seleccionados.
- Las 4 presentaciones clínicas más importantes de la ICA son: IC en descompensación aguda, edema pulmonar agudo, insuficiencia del VD y *shock* cardiogénico.
- El tratamiento de la ICA se basa en la administración de diuréticos para la congestión, inotrópicos y ACM temporal para la hipoperfusión periférica.
- Se debe vigilar estrechamente a los pacientes hospitalizados por IC para descartar signos de congestión persistentes. El tratamiento oral se debe optimizar antes del alta.
- Además de la anticoagulación oral, se debe considerar una estrategia para controlar el ritmo cardiaco, incluida la ablación con catéter, para los pacientes cuyos síntomas o disfunción cardiaca estén asociados con la FA.
- Se recomienda el RQVA o el TAVI, según la valoración del equipo cardiológico, para los pacientes con estenosis aórtica grave y sintomática.
- Se debe valorar para reparación percutánea de «borde con borde» a los pacientes con insuficiencia mitral secundaria aislada que cumplan los criterios del estudio COAPT, mientras que se debe valorar para cirugía a los pacientes con insuficiencia mitral secundaria y EC.
- Se recomienda que los pacientes con DM2 reciban tratamiento con iSGLT2.
- Para los pacientes sintomáticos con FEVI $<$ 45% o recientemente hospitalizados por IC con FEVI $\leq$ 50% y déficit de hierro, se recomienda el cribado periódico de la anemia y el déficit de hierro y se debe considerar la administración intravenosa de un suplemento de hierro con carboximaltosa férrica.

16. LAGUNAS EN LA EVIDENCIA

En los últimos años se han producido avances importantes en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con IC. Estudios clínicos recientes han recabado evidencia convincente sobre nuevas opciones de tratamiento para la IC que pueden conducir a cambios importantes en el abordaje de la enfermedad en los próximos años. Estos descubrimientos, no obstante, plantean nuevos desafíos y aún no se dispone de evidencia en numerosas áreas. En la siguiente lista se propone una selección de aspectos comunes que requieren investigación clínica en el futuro.

Definición y epidemiología

- Investigación sobre las características subyacentes, la fisiopatología y el diagnóstico de la IC-FElr y la IC-FEc.
- Consenso sobre los valores o intervalos de FE normales.
- Caracterización adecuada del fenotipo de la IC-FEc.
- Más información sobre la incidencia y la prevalencia de la función sistólica «recuperada».

Diagnóstico

- Estudios definitivos sobre el papel de los biomarcadores, centrados en su valor adicional para el diagnóstico de la IC.
- Estudios aleatorizados sobre el cribado de la IC en sujetos asintomáticos que podría llevar a mejores resultados.
- Estudios que demuestren el impacto de la determinación de biomarcadores para identificar a los individuos con riesgo de IC, guiar el tratamiento de los pacientes con IC y mejorar los resultados.
- Protocolos validados para el diagnóstico de IC-FElr e IC-FEc.

Tratamiento farmacológico para la IC crónica

- Estudios pragmáticos sobre el orden que se debe seguir para añadir fármacos modificadores de la enfermedad en la IC-FEr.
- Tratamientos específicos para la IC-FElr y la IC-FEc y, posiblemente, sus diferentes fenotipos.
- Más datos y estudios prospectivos sobre el tratamiento de la IC-FEr de los pacientes con TFGe $<$ 30 ml/min/1,73 m^2.

- Más evidencia de estudios prospectivos sobre el tratamiento de los pacientes con fenotipos específicos de la IC: miocarditis, cardiotoxicidad, miocardiopatías hereditarias, miocardiopatía periparto, amiloidosis.
- Estrategias de abordaje y tratamiento de la función sistólica del VI «recuperada».
- Más evidencia sobre los efectos de la restricción de fluidos y de la ingesta de sal y aspectos nutricionales.

Dispositivos e intervenciones

- Indicaciones para el implante de DAI en subgrupos específicos de IC-FElr/IC-FEc y selección de candidatos a DAI en la IC-FEr, incluidos los pacientes con cardiopatía isquémica y no isquémica.
- Estudios sobre la eficacia de la TRC en la FA.
- Estudios prospectivos aleatorizados sobre el impacto en los resultados de la ablación de la FA comparada con el TMO en pacientes con IC.
- Estudios sobre el tratamiento percutáneo de valvulopatías y su impacto en la evolución y la calidad de vida de los pacientes.
- Estudios aleatorizados grandes sobre la modulación de la contractilidad cardiaca y la estimulación de barorreceptores en la IC-FEr.

Abordaje de la enfermedad

- Papel de las estrategias de monitorización a distancia en la IC después de la pandemia de COVID-19.
- Estudios sobre los modelos de seguimiento más adecuados para los pacientes con IC estables.
- Estudios para determinar las opciones específicas de cuidados paliativos.

IC avanzada

- Definición más precisa de los perfiles de riesgo según la clasificación INTERMACS y otras clasificaciones.
- Estudios aleatorizados para establecer los efectos de la ACM a largo plazo en los resultados de pacientes hospitalizados o ambulatorios (p. ej., con perfil INTERMACS 4-6).
- Avances en la ACM a largo plazo, incluidas estrategias para reducir el riesgo de sangrado, complicaciones tromboembólicas e infección.
- Avances en el tratamiento farmacológico de numerosos pacientes que no son candidatos a ACM o trasplante cardiaco que incluyan el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, inotrópicos o miotrópicos nuevos para los pacientes con IC avanzada.

IC aguda

- Definición y clasificación más precisas del fenotipo de los pacientes para facilitar el tratamiento más adecuado.
- Utilización basada en la evidencia de técnicas de imagen y determinación de biomarcadores que tengan un impacto en la evolución clínica de los pacientes.
- Desarrollo de estrategias eficaces para aliviar la congestión, incluida la monitorización del tratamiento diurético, y mejorar la perfusión orgánica.
- Identificación de los tratamientos con un impacto positivo en los resultados después del alta.
- Nuevos dispositivos para la ACM a corto plazo.
- Definición de las opciones de tratamiento basadas en la evidencia y algoritmos terapéuticos para los pacientes en *shock* cardiogénico.

Comorbilidades cardiovasculares

- Estudios aleatorizados que muestren las mejores estrategias para el tratamiento de las arritmias ventriculares.
- Estudios aleatorizados para establecer el papel de los procedimientos de revascularización coronaria en diferentes subgrupos de pacientes.
- Estudios aleatorizados para establecer el impacto del tratamiento percutáneo de la valvulopatía mitral o tricuspídea en los resultados y la calidad de vida de los pacientes con IC.

Comorbilidades no cardiovasculares

- Estudios aleatorizados sobre caquexia, sarcopenia y fragilidad que muestren el impacto del tratamiento en la calidad de vida y los resultados.
- Estudios aleatorizados sobre tratamientos con fármacos o dispositivos para pacientes con ERC grave e IC.
- Estudios aleatorizados que muestren los efectos del tratamiento de las anomalías electrolíticas en los resultados.
- Estudios aleatorizados que muestren los efectos del tratamiento de la apnea central del sueño en los resultados.
- Estudios prospectivos que muestren el impacto del diagnóstico temprano, la prevención y el tratamiento de la cardiotoxicidad del tratamiento anticancerígeno en los resultados y la calidad de vida.
- Mejor tratamiento de las infecciones y prevención del daño cardiaco asociado con la infección.

Situaciones especiales

- Estudios aleatorizados sobre el tratamiento de la miocardiopatía periparto.
- Adecuada caracterización del fenotipo de las miocardiopatías mediante pruebas genéticas, biomarcadores y técnicas de imagen y tratamiento individualizado de estos pacientes.
- Estudios aleatorizados sobre el tratamiento de los distintos tipos de miocarditis, incluida la terapia inmunosupresora.
- Estudios aleatorizados sobre nuevos tratamientos de las diferentes formas de amiloidosis cardiaca.
- Definición y tratamiento adecuados de la miopatía de la aurícula izquierda.

17. MENSAJES CLAVE DE LA GUÍA SOBRE QUÉ HACER Y QUÉ NO

Recomendaciones	**Clase[a]**	**Nivel[b]**
Recomendaciones para el diagnóstico de la IC crónica		
BNP/NT-proBNP[c]	I	B
ECG de 12 derivaciones	I	C
Ecocardiografía transtorácica	I	C
Radiografía de tórax	I	C
Análisis sanguíneo habitual para comorbilidades: recuento sanguíneo completo, urea y electrolitos, función tiroidea, glucosa en ayunas y HbA_{1c}, lípidos. Determinación de hierro: Sat-T y ferritina	I	C
La RMC está recomendada para la evaluación de la estructura y la función miocárdicas de los pacientes con una ventana acústica inadecuada	I	C
La RMC está recomendada para la caracterización del tejido miocárdico en caso de sospecha de enfermedad infiltrativa, miocardiopatía de Fabry, enfermedad inflamatoria (miocarditis), miocardiopatía por VI no compactado, amiloidosis, sarcoidosis, sobrecarga de hierro o hemocromatosis	I	C
La coronariografía invasiva está recomendada para pacientes con angina pese al tratamiento farmacológico o con arritmias ventriculares sintomáticas	I	B
La prueba de esfuerzo cardiopulmonar está recomendada como parte de la evaluación para trasplante cardiaco o ACM	I	C
El cateterismo de corazón derecho está recomendado para pacientes con IC grave evaluados para trasplante cardiaco o ACM	I	C
Recomendaciones para el tratamiento de la IC-FEr		
Se recomienda un IECA para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte de los pacientes con IC-FEr	I	A
Se recomienda un bloqueador beta para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte de los pacientes con IC-FEr estable	I	A
Se recomienda un ARM para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte de los pacientes con IC-FEr	I	A
La dapagliflozina o empagliflozina están recomendadas para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte de los pacientes con IC-FEr	I	A
El sacubitrilo-valsartán está recomendado como sustituto de un IECA para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte de los pacientes con IC-FEr	I	B
Los diuréticos están recomendados para aliviar los síntomas, mejorar la capacidad de ejercicio y reducir las hospitalizaciones por IC de los pacientes con IC-FEr y signos o síntomas de congestión	I	C
Se recomienda un ARA-II[c] para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte cardiovascular de los pacientes que no toleran los IECA o INRA (que también deber recibir un bloqueador beta y un ARM)	I	B
No se recomienda añadir un ARA-II (o inhibidor de la renina) a la combinación de un IECA y un ARM para los pacientes con IC, debido al aumento de riesgo de disfunción renal e hiperpotasemia	III	C
Se recomienda implantar un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por cualquier causa de los pacientes recuperados de una arritmia ventricular causante de inestabilidad hemodinámica y con una esperanza de vida $>$ 1 año en buen estado funcional si no hay una causa reversible o cuando la arritmia se produzca menos de 48 h después de un IM	I	A
Se recomienda implantar un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por cualquier causa de los pacientes con IC sintomática (NYHA II-III) de etiología isquémica (excepto si han sufrido un IM en los últimos 40 días; véase a continuación) y FEVI $\leq$ 35% pese al TMO $\geq$ 3 meses siempre que su esperanza de vida sea significativamente $>$ 1 año en buen estado funcional	I	A
No se recomienda implantar un DAI en los primeros 40 días tras el IM, ya que en ese periodo la intervención no mejora el pronóstico	III	A
No se recomienda el implante de un DAI a pacientes en NYHA IV con síntomas graves y refractarios al tratamiento farmacológico, excepto si son candidatos a TRC, DAV o trasplante cardiaco	III	C
Se recomienda la TRC para los pacientes con IC sintomáticos, en ritmo sinusal con QRS $\geq$ 150 ms con morfología de BRI y FEVI $\leq$ 35% pese al TMO a efectos de mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad	I	A
Se recomienda la TRC, en lugar de marcapasos de VD, para los pacientes con IC-FEr y cualesquiera clase funcional de la NYHA o amplitud del QRS que tengan indicación para marcapasos ventricular y BAV de alto grado a efectos de reducir la morbilidad. Esto incluye a los pacientes con FA	I	A
No se recomienda la TRC para pacientes con QRS $<$ 130 ms que no tengan indicación de marcapasos debido a BAV de grado alto	III	A
Recomendaciones para el tratamiento de la IC-FElr y la IC-FEc		
Se recomienda el tratamiento diurético para los pacientes con IC-FElr y congestión, para aliviar síntomas y signos	I	C
Se recomienda el cribado y el tratamiento de etiologías y comorbilidades cardiovasculares y otras para pacientes con IC-FEc (véase las correspondientes secciones de este documento)	I	C
Se recomienda el tratamiento diurético de los pacientes con IC-FEc y congestión para aliviar síntomas y signos	I	C

(Continuación)

Recomendaciones sobre la prevención de la IC crónica		
Se recomienda el tratamiento de la hipertensión para prevenir o retrasar la aparición de IC y prevenir las hospitalizaciones por IC	I	A
Se recomienda el tratamiento con estatinas para los pacientes con riesgo alto o enfermedad cardiovascular confirmada para prevenir o retrasar la aparición de IC y prevenir las hospitalizaciones por IC	I	A
Los iSGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina, sotagliflozina) están recomendados para los pacientes con diabetes y riesgo alto o enfermedad cardiovascular confirmada para prevenir las hospitalizaciones por IC	I	A
Se recomienda asesorar a los pacientes sobre los efectos nocivos del sedentarismo, la obesidad, el tabaquismo y la ingesta excesiva de alcohol a efectos de prevenir o retrasar la IC	I	C
Otras recomendaciones sobre el tratamiento de la IC crónica		
Se recomienda incluir a los pacientes con IC en un programa de atención multidisciplinaria para reducir el riesgo de hospitalización por IC y la mortalidad	I	A
Se recomiendan las estrategias de autocuidados para reducir el riesgo de hospitalización por IC y la mortalidad	I	A
Se recomiendan los programas de atención domiciliaria y ambulatoria para reducir el riesgo de hospitalización por IC y la mortalidad	I	A
Se recomienda el entrenamiento físico para todos los pacientes que puedan realizarlo a efectos de mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida y reducir las hospitalizaciones por IC[d]	I	A
Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con IC avanzada		
Los pacientes evaluados para ACM a largo plazo deben tener una buena adherencia, capacidad para manejar el dispositivo y apoyo psicosocial	I	C
Se recomienda el trasplante cardiaco para los pacientes con IC avanzada refractaria al tratamiento con fármacos o dispositivos que no tengan contraindicaciones absolutas	I	C
Recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con IC aguda		
Se recomienda administrar oxígeno a los pacientes con $SpO_2 < 90\%$ o $PaO_2 < 60$ mmHg a efectos de corregir la hipoxemia	I	C
Se recomienda la intubación del paciente en caso de insuficiencia respiratoria progresiva que persista pese a la administración de oxígeno y ventilación no invasiva	I	C
Se recomiendan los diuréticos i.v. para todo paciente con ICA ingresado con síntomas o signos de sobrecarga de fluidos para mejorar los síntomas	I	C
Se recomienda la profilaxis de tromboembolias (p. ej., con HBPM) para los pacientes que no estén anticoagulados ni tengan contraindicaciones para la anticoagulación a efectos de reducir el riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar	I	A
Debido a problemas de seguridad, no se recomienda el uso sistemático de inotrópicos, sino cuando el paciente presente hipotensión sintomática y evidencia de hipoperfusión	III	C
No se recomienda el uso sistemático de opiáceos, excepto para pacientes seleccionados con dolor o ansiedad intensos o intratables	III	C
No se recomienda el uso sistemático de BCIA para tratar el *shock* cardiogénico tras el IM	III	B
Recomendaciones para la atención de pacientes después de la hospitalización por IC		
Se recomienda el examen minucioso de los pacientes hospitalizados por IC para descartar antes del alta signos de congestión persistentes y optimizar el tratamiento oral	I	C
Se recomienda administrar antes del alta un tratamiento oral basado en la evidencia	I	C
Se recomienda una consulta de seguimiento 1 o 2 semanas después del alta para evaluar los signos de congestión y la tolerancia al tratamiento farmacológico e iniciar o aumentar el tratamiento basado en la evidencia	I	C
Recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con IC y FA		
Se debe considerar el tratamiento anticoagulante oral a largo plazo para la prevención del ictus en pacientes con FA y puntuación CHA_2DS_2-VASc de > 2 los varones y > 3 las mujeres	I	A
Se recomiendan los ACOD en lugar de AVK para los pacientes con IC, excepto para aquellos con estenosis mitral grave o válvula cardiaca protésica	I	A
En el contexto de la descompensación aguda de la IC de los pacientes con frecuencia ventricular alta e inestabilidad hemodinámica, se recomienda la cardioversión eléctrica urgente	I	C
No está recomendado el tratamiento con los antiarrítmicos flecainida, encainida, disopiramida, dronedarona y sotalol D debido a problemas de seguridad	III	A
No se recomienda tratar con diltiazem o verapamilo a los pacientes con IC-FEr, ya que aumentan el riesgo de empeoramiento y hospitalización por IC	III	C

(Continuación)

Recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con IC y estenosis aórtica		
Las intervenciones de válvula aórtica (TAVI o RQVA) para los pacientes con IC y estenosis aórtica grave y de gradiente alto están recomendadas para reducir la mortalidad y mejorar los síntomas	I	B
Se recomienda que el equipo cardiológico valore la elección entre TAVI y RQVA teniendo en cuenta las preferencias del paciente y otros factores como la edad, el riesgo quirúrgico y aspectos clínicos, anatómicos y del procedimiento, además de sopesar la relación de riesgo-beneficio individual de cada estrategia	I	C
Recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con IC y diabetes		
Se recomiendan los iSGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina, sotagliflozina) para los pacientes con DM2 y riesgo de complicaciones cardiovasculares para reducir las hospitalizaciones por IC, los eventos cardiovasculares mayores, la disfunción renal en fase terminal y la muerte cardiovascular	I	A
Se recomiendan los iSGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina y sotagliflozina) para los pacientes con DM2 e IC-FEr para reducir las hospitalizaciones por IC y la muerte cardiovascular	I	A
No se recomiendan las tiazolidinedionas (glitazonas) para los pacientes con IC, ya que aumentan el riesgo de empeoramiento y hospitalización por IC	III	A
La saxagliptina, un inhibidor de la DPP-4, no está recomendada para pacientes con IC	III	B
Recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con IC y déficit de hierro		
Se recomienda el cribado periódico de la anemia y déficit de hierro con recuento sanguíneo completo, concentración sérica de ferritina y Sat-T para todos los pacientes con IC	I	C
No se recomienda el tratamiento de la anemia con estimuladores de la eritropoyetina en la IC si no existen otras indicaciones para este tratamiento	III	B
Recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con IC y apnea del sueño		
No se recomienda la servoventilación adaptativa para pacientes con IC-FEr y ACS predominante, debido al aumento de la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa	III	A
Recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con IC y artritis		
No se recomiendan los AINE ni los inhibidores de la COX-2 para pacientes con IC, ya que aumentan el riesgo de empeoramiento y hospitalización por IC	III	B
Recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con IC y cáncer		
Se recomienda que los pacientes con cáncer y riesgo de cardiotoxicidad aumentado, definido como antecedentes o factores de riesgo de ECV, cardiotoxicidad previa o exposición a fármacos cardiotóxicos, sean evaluados antes de iniciarse el tratamiento oncológico, preferiblemente por un cardiólogo con experiencia e interés en cardio-oncología	I	C
Recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con IC y amiloidosis		
Se recomienda el tafamidis para los pacientes con miocardiopatía por TTR hereditaria demostrada en pruebas genéticas y síntomas de NYHA I-II para mejorar los síntomas y reducir las hospitalizaciones y la muerte CV	I	B
Se recomienda el tafamidis para los pacientes con miocardiopatía por TTR hereditaria de tipo salvaje y síntomas de NYHA I-II para mejorar los síntomas y reducir las hospitalizaciones y la muerte CV	I	B

ACM: asistencia circulatoria mecánica; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; ACS: apnea central del sueño; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralcortidoides; AV: auriculoventricular; AVK: antagonistas de la vitamina K; BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico; BNP: péptido natriurético cerebral; BRI: bloqueo de rama izquierda; CHA_2DS_2-VASc: insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad $\geq$ 75 (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo (mujer); CV: cardiovascular; DAI: desfibrilador automático implantable; DAV: dispositivo de asistencia ventricular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DPP-4: dipeptidil peptidasa 4; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HbA_{1c}: glucohemoglobina; HBPM: heparina de bajo peso molecular; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-FElr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: infarto de miocardio; INRA: inhibidores de la neprilisina y el receptor de la angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association;* PaO_2: presión parcial de oxígeno; QRS: ondas Q, R y S en el ECG; RMC: resonancia magnética; RQVA: reemplazo quirúrgico de válvula aórtica; Sat-T: saturación de transferrina; SpO_2: saturación de oxígeno transcutánea; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica; TMO: tratamiento médico óptimo; TRC: terapia de resincronización cardiaca; TTR-CA: amiloidosis cardiaca por transtirretina; TTR: transtirretina; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

[a]Clase de recomendación.

[b]Nivel de evidencia.

[c]Las referencias bibliográficas se listan en la sección 4.2 dedicada a este tema.

[d]Para los pacientes que puedan cumplir con un programa de ejercicio.

18. INDICADORES DE CALIDAD

Los indicadores de calidad sirven para evaluar la calidad del servicio, que incluye los procesos de atención y los resultados clínicos[995]. También pueden servir como mecanismos para promover la adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica mediante la puesta en marcha de procesos de garantía de calidad y evaluaciones comparativas de los proveedores de atención sanitaria[996]. Como tales, el papel de estos indicadores para mejorar la calidad gana reconocimiento y atrae el interés de las autoridades sanitarias, las organizaciones profesionales, los administradores y la población general[997].

La ESC es consciente de la necesidad de medir y reportar la calidad y los resultados de los cuidados cardiovasculares. Se ha publicado la metodología empleada para desarrollar los indicadores de calidad de la ESC[997] y, hasta la fecha, se han elaborado varios paquetes de indicadores para una serie de enfermedades cardiovasculares[998,999]. Con el objetivo de promover iniciativas de mejora de la calidad, los indicadores de la ESC se incluyen en las GPC específicas de cada patología[7,1000]. Con este mismo propósito, los indicadores de calidad se integran en registros de la ESC, como el *EURObservational Research Programme* (EORP) y en el proyecto *European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials* (EuroHeart)[1001].

Para los pacientes con IC, los indicadores de calidad pueden ayudar a los proveedores de atención médica a aplicar las recomendaciones específicas de las guías y a la vez discriminar las oportunidades perdidas de las actuaciones médicas adecuadas.

Tabla 37
Principales indicadores de calidad de la ESC para la evaluación de la atención y los resultados de los pacientes con insuficiencia cardiaca (la lista completa se ha publicado en un artículo aparte)

Dominio 1. Indicadores de calidad estructurales[a]
Principal (1): el centro debe disponer de un equipo multidisciplinario para la atención de los pacientes con IC
Numerador: disponibilidad de un equipo multidisciplinario dedicado a la atención de los pacientes con IC
Dominio 2. Evaluación de los pacientes[b]
Principal (1): porcentaje de pacientes que tienen documentado el tipo clínico de IC (IC-FEr, IC-FEm, IC-FEc)
Numerador: número de pacientes con IC que tienen documentado el tipo clínico de IC (IC-FEr, IC-FEm, IC-FEc)
Denominador: número de pacientes con IC
Principal (2): porcentaje de pacientes con IC que tienen documentados los hallazgos del ECG
Numerador: número de pacientes con IC que tienen documentados los hallazgos del ECG
Denominador: número de pacientes con IC
Principal (3): porcentaje de pacientes con IC en los que se determina la concentración de péptidos natriuréticos
Numerador: número de pacientes con IC en los que se determina la concentración de péptidos natriuréticos
Denominador: número de pacientes con IC
Dominio 3. Tratamiento inicial
Principal (1): porcentaje de pacientes con IC-FEr a los que se prescribe tratamiento con bloqueadores beta (bisoprolol, carvedilol, succinato de metropolol de liberación prolongada o nebivolol) en ausencia de contraindicaciones
Numerador: número de pacientes con IC-FEr a los que se prescribe tratamiento con bloqueadores beta (bisoprolol, carvedilol, succinato de metropolol de liberación prolongada o nebivolol)
Denominador: número de pacientes con IC-FEr sin contraindicaciones para el tratamiento con bloqueadores beta (bisoprolol, carvedilol, succinato de metropolol de liberación prolongada o nebivolol)
Principal (2): porcentaje de pacientes con IC-FEr a los que se prescribe un IECA, ARA-II o INRA en ausencia de contraindicaciones
Numerador: número de pacientes con IC-FEr a los que se prescribe un IECA, ARA-II o INRA
Denominador: número de pacientes con IC-FEr sin contraindicaciones para el tratamiento con IECA, ARA-II o INRA
Principal (3): porcentaje de pacientes con IC y evidencia de retención de fluidos a los que se prescribe tratamiento diurético
Numerador: número de pacientes con IC y evidencia de retención de fluidos a los que se prescribe tratamiento diurético
Denominador: número de pacientes con IC y evidencia de retención de fluidos que no tienen contraindicaciones para el tratamiento diurético
Principal (4): porcentaje de pacientes con IC-FEr a los que se prescribe un ARM en ausencia de contraindicaciones
Numerador: número de pacientes con IC-FEr a los que se prescribe un ARM
Denominador: número de pacientes con IC-FEr sin contraindicaciones para el tratamiento con un ARM
Principal (5): porcentaje de pacientes con IC-FEr a los que se prescribe un iSGLT2 en ausencia de contraindicaciones
Numerador: número de pacientes con IC-FEr a los que se prescribe un iSGLT2
Denominador: número de pacientes con IC-FEr sin contraindicaciones para el tratamiento con iSGLT2

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralcortidoides; BRI: bloqueo de rama izquierda; DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-FElr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; INRA: inhibidores de la neprilisina y el receptor de la angiotensina; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association;* iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; TMO: tratamiento médico óptimo.

[a]Los indicadores de calidad estructurales son mediciones binarias (sí/no) y, por lo tanto, solo tienen numerador.

[b]Los análisis de sangre incluyen urea, creatinina, electrolitos, recuento sanguíneo completo, glucosa, glucohemoglobina, tirotropina, función hepática, lípidos y estado del hierro.

Además, los indicadores de calidad permiten captar la experiencia de los pacientes.

Para ello, y paralelamente a la elaboración de esta guía, se ha desarrollado un paquete de indicadores de calidad para la evaluación de la atención y los resultados de los pacientes con IC. Estos indicadores, junto con las especificaciones y el proceso de desarrollo, se han publicado en un artículo aparte y se resumen brevemente en la tabla 37.

19. MATERIAL ADICIONAL

El anexo de material adicional con texto, figuras y tablas adicionales a este documento solo está disponible en inglés y en las páginas *web* de *European Heart Journal* y la ESC a través del enlace www.escardio.org/guidelines.

20. FILIACIONES DE LOS AUTORES Y MIEMBROS DEL GRUPO DE TRABAJO

Marianna Adamo, *Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public, ASST Spedali Civili di Brescia*, Brescia, Italia; Andreas Baumbach, *Barts Heart Centre, Queen Mary University of London*, Londres, Reino Unido; Michael Böhm, *Klinik für Innere Medizin III, Saarland University*, Homburg/Saar, Saarland, Alemania; Haran Burri, *Cardiology, University Hospital of Geneva*, Ginebra, Suiza; Jelena Čelutkienė, *Clinic of Cardiac and Vascular Diseases, Vilnius University, Faculty of Medicine*, Vilna, Lituania; Ovidiu Chioncel, *Emergency Institute for Cardiovascular Diseases «Prof. Dr.C.C.Iliescu», University of Medicine Carol Davila*, Bucarest, Rumanía; John G.F. Cleland, *Robertson Centre for Biostatistics and Clinical Trials, Institute of Health & Wellbeing, Lanarkshire*, Glasgow, Reino Unido; Andrew J.S. Coats, *University of Warwick, Coventry, Warwick*, Reino Unido; María G. Crespo-Leiro, *Cardiología, Complexo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), CIBERCV, Universidade da Coruña (UDC), Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC)*, A Coruña, España; Dimitrios Farmakis, *University of Cyprus Medical School*, Nicosia, Chipre; Roy S. Gardner, *Scottish National Advanced Heart Failure Service, Golden Jubilee National Hospital, Clyderbank, Glasgow*, Escocia, Reino Unido; Martine Gilard, *Cardiology, Brest University, Brest*, Francia; Stephane Heymans, *Department of Cardiology, Maastricht University, CARIM School for Cardiovascular Diseases, Maastricht*, Países Bajos; Arno W. Hoes, *University Medical Center Utrecht*, Utrecht, Países Bajos; Tiny Jaarsma, *Department of Health, Medicine and Caring Science, Linköping University*, Linköping, Suecia; Ewa A. Jankowska, *Department of Heart Diseases, Wroclaw Medical University*, Breslavia, Polonia; Mitja Lainscak, *Division of Cardiology, General Hospital Murska Sobota*, Murska Sobota, Eslovenia; Carolyn S.P. Lam, *National Heart Centre Singapore and Duke-National University of Singapore*, Singapur; Alexander R. Lyon, *Department of Cardiology, Royal Brompton Hospital*, Londres, Reino Unido; John J.V. McMurray, *British Heart Foundation Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow*, Glasgow, Escocia, Reino Unido; Alexandre Mebazaa, *Anesthesiology and Critical Care, Université de Paris - Hôpital Lariboisière*, París, Francia; Richard Mindham, *Reino Unido, ESC Patient Forum, Sophia Antipolis*, Francia; Claudio Muneretto, *Cardiothoracic Surgery, Asst Spedali Civili University of Brescia*, Brescia, Italia; Massimo Francesco Piepoli, *Cardiology, Guglielmo da Saliceto Hospital, AUSL Piacenza*, Piacenza, Italia; Susanna Price, *Cardiology & Adult Intensive Care Unit, Royal Brompton Hospital*, Londres, Reino Unido; Giuseppe M.C. Rosano, *IRCCS San Raffaele*, Roma, Italia; Frank Ruschitzka, *Department of Cardiology, University Hospital Zurich*, Zurich, Suiza, y Anne Kathrine Skibelund, *Dinamarca, ESC Patient Forum*, Sophia Antipolis, Francia.

21. ANEXO

Grupo para la elaboración de documentos científicos de la ESC

Incluye a los revisores del documento y las sociedades de cardiología nacionales que forman parte de la ESC.

Revisores del documento: Rudolf A. de Boer (coordinador de revisión de GPC), (Países Bajos), P. Christian Schulze (coordinador de revisión de GPC) (Alemania), Magdy Abdelhamid (Egipto), Victor Aboyans (Francia), Stamatis Adamopoulos (Grecia), Stefan D. Anker (Alemania), Elena Arbelo (España), Riccardo Asteggiano (Italia), Johann Bauersachs (Alemania), Antoni Bayés-Genís (España), Michael A. Borger (Alemania), Werner Budts (Bélgica), Maja Cikes (Croacia), Kevin Damman (Países Bajos), Victoria Delgado (Países Bajos), Paul Dendale (Bélgica), Polychronis Dilaveris (Grecia), Heinz Drexel (Austria), Justin Ezekowitz (Canadá), Volkmar Falk (Alemania), Laurent Fauchier (Francia), Gerasimos Filippatos (Grecia), Alan Fraser (Reino Unido), Norbert Frey (Alemania), Chris P. Gale (Reino Unido), Finn Gustafsson (Dinamarca), Julie Harris (Reino Unido), Bernard Iung (Francia), Stefan Janssens (Bélgica), Mariell Jessup (Estados Unidos), Aleksandra Konradi (Rusia), Dipak Kotecha (Reino Unido), Ekatirini Lambrinou (Chipre), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Ulf Landmesser (Alemania), Christophe Leclercq (Francia), Basil S. Lewis (Israel), Francisco Leyva (Reino Unido), Aleš Linhart (República Checa), Maja-Lisa Løchen (Noruega), Lars H. Lund (Suecia), Donna Mancini (Estados Unidos), Josep Masip (España), Davor Milicic (Croacia), Christian Mueller (Suiza), Holger Nef (Alemania), Jens-Cosedis Nielsen (Dinamarca), Lis Neubeck (Reino Unido), Michel Noutsias (Alemania), Steffen E. Petersen (Reino Unido), Anna Sonia Petronio (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Eva Prescott (Dinamarca), Amina Rakisheva (Kazajstán), Dimitrios Richter (Grecia), Evgeny Schlyakhto (Rusia), Petar Seferovic (Serbia), Michele Senni (Italia), Marta Sitges (España), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Carlo Gabriele Tocchetti (Italia), Rhian Touyz (Reino Unido), Carsten Tschoepe (Alemania) y Johannes Waltenberger (Alemania).

Sociedades nacionales de la ESC que participaron activamente en el proceso de revisión de la GPC ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica

Alemania: *German Cardiac Society*, Johann Bauersachs; **Argelia:** *Algerian Society of Cardiology*, Messaad Krim; **Armenia:** *Armenian Cardiologists Association*, Hamlet Hayrapetyan; **Austria:** *Austrian Society of Cardiology*, Deddo Moertl; **Azerbayán:** *Azerbaijan Society of Cardiology*, Isakh Mustafayev; **Bélgica:** *Belgian Society of Cardiology*, Michel Depauw; **Bielorrusia:** *Belorussian Scientific Society of Cardiologists*, Alena Kurlianskaya; **Bosnia-Herzegovina:** *Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina*, Zumreta Kušljugić; **Bulgaria:** *Bulgarian Society of Cardiology*, Plamen Gatzov; **Chipre:** *Cyprus Society of Cardiology*, Petros Agathangelou; **Croacia:** *Croatian Cardiac Society*, Davor Milicic; **Dinamarca:** *Danish Society of Cardiology*, Brian Bridal Løgstrup; **Egipto:** *Egyptian Society of Cardiology*, Ahmed Magdy Mostafa; **Eslovaquia:** *Slovak Society of Cardiology*, Eva Goncalvesova; **Eslovenia:** *Slovenian Society of Cardiology*, Zlatko Fras; **España:** *Sociedad Española de Cardiología*, Javier Segovia; **Estonia:** *Estonian Society of Cardiology*, Tiina Uuetoa; **Federación Rusa:** *Russian Society of Cardiology*, Yury Lopatin; **Finlandia:** *Finnish Cardiac Society*, Johan Lassus; **Francia:** *French Society of Cardiology*, Damien Logeart; **Georgia:** *Georgian Society of Cardiology*, Zviad Kipiani; **Grecia:** *Hellenic Society of Cardiology*, Christina Chrysohoou; **Hungría:** *Hungarian Society of*

Cardiology, Róbert Sepp; **Irlanda:** *Irish Cardiac Society*, Jim O'Neill; **Islandia:** *Icelandic Society of Cardiology*, Inga Jóna Ingimarsdóttir; **Israel:** *Israel Heart Society*, Israel Gotsman; **Italia:** *Italian Federation of Cardiology*, Massimo Iacoviello; **Kazajistán:** *Association of Cardiologists of Kazakhstan*, Amina Rakisheva; **Kirguistán:** *Kyrgyz Society of Cardiology*, Olga Lunegova; **Kosovo (República de):** *Kosovo Society of Cardiology*, Gani Bajraktari; **Letonia:** *Latvian Society of Cardiology*, Ginta Kamzola; **Líbano:** *Lebanese Society of Cardiology*, Tony Abdel Massih; **Libia:** *Libyan Cardiac Society*, Hisham Benlamin; **Lituania:** *Lithuanian Society of Cardiology*, Diana Žaliaduonytė; **Luxemburgo:** *Luxembourg Society of Cardiology*, Stephanie Noppe; **Macedonia del Norte:** *North Macedonian Society of Cardiology*, Elizabeta Srbinovska Kostovska; **Malta:** *Maltese Cardiac Society*, Alice Moore; **Marruecos:** *Moroccan Society of Cardiology*, Ahmed Bennis; **Moldavia (República de):** *Moldovian Society of Cardiology*, Eleonora Vataman; **Montenegro:** *Montenegro Society of Cardiology*, Aneta Boskovic; **Noruega:** *Norwegian Society of Cardiology*, Geeta Gulati; **Países Bajos:** *Netherlands Society of Cardiology*, Olivier C. Manintveld; **Polonia:** *Polish Cardiac Society*, Ewa Straburzyńska-Migaj; **Portugal:** *Portuguese Society of Cardiology*, José Silva-Cardoso; **Reino Unido:** *British Cardiovascular Society*, Ceri Davies; **República Árabe Siria:** *Syrian Cardiovascular Association*, Walid Bsata; **República Checa:** *Czech Society of Cardiology*, Vojtěch Melenovský; **Rumanía:** *Romanian Society of Cardiology*, Roxana Cristina Rimbas; **San Marino:** *San Marino Society of Cardiology*, Marina Foscoli; **Serbia:** *Cardiology Society of Serbia*, Sinisa Stojkovic; **Suecia:** *Swedish Society of Cardiology*, Krister Lindmark; **Suiza:** *Swiss Society of Cardiology*, Micha T. Maeder; **Túnez:** *Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery*, Leila Abid; **Turquía:** *Turkish Society of Cardiology*, Hakan Altay; **Ucrania:** *Ukrainian Association of Cardiology*, Leonid Voronkov, y **Uzbekistán:** *Association of Cardiologists of Uzbekistan*, Timur Abdullaev.

Comité de la ESC para la elaboración de guías de práctica clínica (GPC): Colin N. Baigent (coordinador) (Reino Unido), Magdy Abdelhamid (Egipto), Victor Aboyans (Francia), Sotiris Antoniou (Reino Unido), Elena Arbelo (España), Riccardo Asteggiano (Italia), Andreas Baumbach (Reino Unido), Michael A. Borger (Alemania), Jelena Čelutkienė (Lituania), Maja Cikes (Croacia), Jean-Philippe Collet (Francia), Volkmar Falk (Alemania), Laurent Fauchier (Francia), Chris P. Gale (Reino Unido), Sigrun Halvorsen (Noruega), Bernard Iung (Francia), Tiny Jaarsma (Suecia), Aleksandra Konradi (Rusia), Konstantinos C. Koskinas (Suiza), Dipak Kotecha (Reino Unido), Ulf Landmesser (Alemania), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (República Checa), Maja-Lisa Løchen (Noruega), Jens-Cosedis Nielsen (Dinamarca), Steffen E. Petersen (Reino Unido), Eva Prescott (Dinamarca), Lis Neubeck (Reino Unido), Amina Rakisheva (Kazajstán), Marta Sitges (España) y Rhian M. Touyz (Reino Unido).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. ESC Scientific Document Group 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129–2200.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S. ESC Scientific Document Group 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)-Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37:2315–2381.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P. ESC Scientific Document Group 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39:119–177.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. ESC Scientific Document Group 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021–3104.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ. ESC Scientific Document Group 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41:407–477.
6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Juni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Ostgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC. ESC Scientific Document Group 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41:255–323.
7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL. ESC Scientific Document Group 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021;42:373–498.
8. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Pfeffer MA, McMurray JJV, Solomon SD. Heart failure with midrange ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1230–1239.
9. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, O'Meara E, Shah SJ, McKinlay S, Fleg JL, Sopko G, Pitt B, Pfeffer MA. TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2016;37:455–462.
10. Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, Jhund PS, Lees KR, McMurray JJV. VICCTAHeart Failure Collaborators Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1139–1145.
11. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEPCHF) study. *Eur Heart J.* 2006;27:2338–2345.
12. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, Manzano L, McMurray JJV, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, von Lueder TG, Bohm M, Andersson B, Kjekshus J, Packer M, Rigby AS, Rosano G, Wedel H, Hjalmarson A, Wikstrand J, Kotecha D. Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of doubleblind randomized trials. *Eur Heart J.* 2018;39:26–35.
13. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Dungen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP. PARAGON-HF Investigators and Committees Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1609–1620.
14. Lam CSP, Voors AA, Piotr P, McMurray JJV, Solomon SD. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction. *Eur Heart J.* 2020;41:2353–2355.
15. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Bohm M, Butler J, Drazner MH, Michael Felker G, Filippatos G, Fiuzat M, Fonarow GC, Gomez-Mesa JE, Heidenreich P, Imamura T, Jankowska EA, Januzzi J, Khazanie P, Kinugawa K, Lam CSP, Matsue Y, Metra M, Ohtani T, Francesco Piepoli M, Ponikowski P, Rosano GMC, Sakata Y, Seferovic P, Starling RC, Teerlink JR, Vardeny O, Yamamoto K, Yancy C, Zhang J, Zieroth S. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:352–380.

16. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, Donal E, Sade LE, Ernande L, Garbi M, Grapsa J, Hagendorff A, Kamp O, Magne J, Santoro C, Stefanidis A, Lancellotti P, Popescu B, Habib G. EACVI Scientific Documents Committee Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18:1301–1310.
17. Arrigo M, Huber LC, Winnik S, Mikulicic F, Guidetti F, Frank M, Flammer AJ, Ruschitzka F. Right ventricular failure: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Card Fail Rev.* 2019;5:140–146.
18. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Guazzi M, Harjola VP, Heymans S, Hill L, Lainscak M, Lam CSP, Lund LH, Lyon AR, Mebazaa A, Mueller C, Paulus WJ, Pieske B, Piepoli MF, Ruschitzka F, Rutten FH, Seferovic PM, Solomon SD, Shah SJ, Triposkiadis F, Wachter R, Tschope C, de Boer RA. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:37.
19. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, Felker GM, Pina IL, O'Connor CM, Lindenfeld J, Januzzi JL, Cohen LS, Ahmad T. Clinical implications of the New York Heart Association classification. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e014240.
20. Solomon SD, Claggett B, Packer M, Desai A, Zile MR, Swedberg K, Rouleau J, Shi V, Lefkowitz M, McMurray JJV. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation: the PARADIGM-HF trial. *JACC Heart Fail.* 2016;4:822.
21. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet.* 2018;391:572–580.
22. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep.* 2014;11:404–415.
23. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med.* 2015;372:1333–1341.
24. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev.* 2017;3:11.
25. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, van der Harst P, Rienstra M, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH, van der Meer P. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:342–350.
26. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J.* 2013;34:1424–1431.
27. 2017 Disease GBD, Injury Incidence. Prevalence. Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392:1789–1858.
28. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res.* 2013;113:646–659.
29. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93:1137–1146.
30. Smeets M, Vaes B, Mamouris P, Van Den Akker M, Van Pottelbergh G, Goderis G, Janssens S, Aertgeerts B, Henrard S. Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database. *BMJ Open.* 2019;9:e022972.
31. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, VanWagner LB, Tsao CW. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141:e596.
32. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:772–777.
33. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:242–252.
34. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jimenez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Mackey JS, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O'Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Heart disease and stroke statistics— 2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137:e67–e492.
35. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, Oliveira A. EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:531–539.
36. Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, Vittinghoff E, Gardin JM, Arynchyn A, Lewis CE, Williams OD, Hulley SB. Racial differences in incident heart failure among young adults. *N Engl J Med.* 2009;360:1179–1190.
37. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004;25:1614–1619.
38. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, Savarese G, Lam CSP, Lund LH. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1624–1634.
39. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the *ESC Heart Fail*ure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1574–1585.
40. Shah RU, Klein L, Lloyd-Jones DM. Heart failure in women: epidemiology, biology and treatment. *Womens Health (Lond).* 2009;5:517–527.
41. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based. population. *JAMA.* 2004;292:344–350.
42. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, Braun OO, Savarese G, Dahlstrom U, Lund LH. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail.* 2017;10:e003875.
43. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2016;4:464–472.
44. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med.* 2002;162:1682–1688.
45. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med.* 2015;175:996–1004.
46. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, Gottdiener JS, Psaty BM, Vasan RS. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2018;6:678–685.
47. Motiejunaite J, Akiyama E, Cohen-Solal A, Maggioni AP, Mueller C, Choi DJ, Kavoliuniene A, Celutkiene J, Parenica J, Lassus J, Kajimoto K, Sato N, Miro O, Peacock WF, Matsue Y, Voors AA, Lam CSP, Ezekowitz JA, Ahmed A, Fonarow GC, Gayat E, Regitz-Zagrosek V, Mebazaa A. The association of long-term outcome and biological sex in patients with acute heart failure from different geographic regions. *Eur Heart J.* 2020;41:1357–1364.
48. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, Jiang R, Redfield MM. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2012;5:720–726.
49. Clarke CL, Grunwald GK, Allen LA, Baron AE, Peterson PN, Brand DW, Magid DJ, Masoudi FA. Natural history of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6:680–686.
50. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction–a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1258–1269.
51. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1597–1605.
52. Lupon J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, Perera-Lluna A, Lopez-Ayerbe J, Domingo M, Nunez J, Zamora E, Moliner P, Diaz-Ruata P, Santesmases J, Bayes-Genis A. Dynamic trajectories of left ventricular ejection fraction in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:591–601.
53. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Kober L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34:1404–1413.
54. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J.* 2014;35:25–32.
55. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation.* 2009;119:515–523.
56. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, Roger VL. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1695–1702.
57. Taylor CJ, Ordonez-Mena JM, Roalfe AK, Lay-Flurrie S, Jones NR, Marshall T, Hobbs FDR. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. *BMJ.* 2019;364:l223.
58. Lorenzoni G, Azzolina D, Lanera C, Brianti G, Gregori D, Vanuzzo D, Baldi I. Time trends in first hospitalization for heart failure in a community-based population. *Int J Cardiol.* 2018;271:195–199.

59. Mosterd A, Reitsma JB, Grobbee DE. Angiotensin converting enzyme inhibition and hospitalisation rates for heart failure in the Netherlands, 1980 to 1999: the end of an epidemic? *Heart.* 2002;87:75–76.
60. Chen J, Hsieh AF, Dharmarajan K, Masoudi FA, Krumholz HM. National trends in heart failure hospitalization after acute myocardial infarction for Medicare beneficiaries: 1998-2010. *Circulation.* 2013;128:2577–2584.
61. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, Ling S, Davies MJ, Lam CSP, Mamas MA, Khunti K, Kadam UT. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. *Lancet Public Health.* 2019;4:e406–e420.
62. Al-Mohammad A, Mant J, Laramee P, Swain S. Chronic Heart Failure Guideline Development Group. Diagnosis and management of adults with chronic heart failure: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2010;341:c4130.
63. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FD. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess.* 2009;13:1–207iii.
64. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM.* 1997;90:335–339.
65. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, Zuithoff NP, Rutten FH, Hoes AW. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:518–527.
66. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation.* 2011;124:2865–2873.
67. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, Patel PC, Mammen PP, Markham DW, Levine BD, Drazner MH. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail.* 2014;2:24–31.
68. Gohar A, Rutten FH, den Ruijter H, Kelder JC, von Haehling S, Anker SD, Mockel M, Hoes AW. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide for the early detection of non-acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1219–1227.
69. Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure in symptomatic primary care patients. *Am J Cardiol.* 2008;101:28.
70. Maisel A, Mueller C, Adams Jr K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:824–839.
71. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, Donal E, Goliasch G, Cardim N, Magne J, Laginha S, Hagendorff A, Haland TF, Aaberge L, Martinez C, Rapacciuolo A, Santoro C, Ilardi F, Postolache A, Dulgheru R, Mateescu AD, Beladan CC, Deleanu D, Marchetta S, Auffret V, Schwammenthal E, Habib G, Popescu BA. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18:961–968.
72. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J.* 2003;24:1735–1743.
73. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, Mant J. NICE Guideline Development Group for Acute Heart Failure The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ.* 2015;350:h910.
74. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F, Lainscak M, Filippatos G, Seferovic PM, Meijers WC, Bayes-Genis A, Mueller T, Richards M, Januzzi Jr JL. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:715–731.
75. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. *Obesity and natriuretic peptides BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. Int J Cardiol.*2014;176:611–617.
76. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet.* 1997;350:1349–1353.
77. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, Hardman SM, Dargie HJ, Cowie MR. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:537–541.
78. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail.* 2011;17:729–734.
79. Verdu JM, Comin-Colet J, Domingo M, Lupon J, Gomez M, Molina L, Casacuberta JM, Munoz MA, Mena A, Bruguera-Cortada J. Rapid point-of-care NT-proBNP optimal cut-off point for heart failure diagnosis in primary care. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012;65:613–619.
80. Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, Hobbs FR, investigators R, Barton P, Deeks J, McCahon D, Cowie MR, Sutton G, Davis RC, Mant J, McDonagh T, Tait L. Primary care REFerral for EchocaRdiogram (REFER) in heart failure: a diagnostic accuracy study. *Br J Gen Pract.* 2017;67:e94–e102.
81. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL; European Association of Echocardiography. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement–Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J.* 2009;30:278–289.
82. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, Edvardsen T, Garbi M, Ha JW, Kane GC, Kreeger J, Mertens L, Pibarot P, Picano E, Ryan T, Tsutsui JM, Varga A. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:1191–1229.
83. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. *Curr Heart Fail Rep.* 2015;12:276–283.
84. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert EB, Taylor AJ, Thompson R, Ugander M, van Heeswijk RB, Friedrich MG. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2 T2 and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19:75.
85. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, Gospodinova M, Obici L, Rapezzi C, Garcia-Pavia P. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. *JACC Heart Fail.* 2019;7:709–716.
86. Gupta DK, Wang TJ. Natriuretic peptides and cardiometabolic health. *Circ J.* 2015;79:1647–1655.
87. Zois NE, Bartels ED, Hunter I, Kousholt BS, Olsen LH, Goetze JP. Natriuretic peptides in cardiometabolic regulation and disease. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:403–412.
88. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol.* 2011;57:131–140.
89. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yii M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL. STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med.* 2011;364:1607–1616.
90. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1151–1158.
91. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, Jaber WA, Brunken RC, Cerqueira MD, Hachamovitch R. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: inducible ischemia versus hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:363–372.
92. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, Drozdz J, Farsky PS, Feldman AM, Doenst T, Michler RE, Berman DS, Nicolau JC, Pellikka PA, Wrobel K, Alotti N, Asch FM, Favaloro LE, She L, Velazquez EJ, Jones RH, Panza JA. STICH Trial Investigators Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med.* 2011;364:1617–1625.
93. Panza JA, Ellis AM, Al-Khalidi HR, Holly TA, Berman DS, Oh JK, Pohost GM, Sopko G, Chrzanowski L, Mark DB, Kukulski T, Favaloro LE, Maurer G, Farsky PS, Tan RS, Asch FM, Velazquez EJ, Rouleau JL, Lee KL, Bonow RO. Myocardial viability and long-term outcomes in ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2019;381:739–748.
94. Corra U, Piepoli MF, Adamopoulos S, Agostoni P, Coats AJ, Conraads V, Lambrinou E, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid JP, Seferovic PM, Anker SD, Filippatos G, Ponikowski PP. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:929–941.
95. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, McMurray J, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid JP, Anker SD, Solal AC, Filippatos GS, Hoes AW, Gielen S, Giannuzzi P, Ponikowski PP. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:347–357.
96. Corra U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Crespo Leiro MG, de Boer RA, Hairola VP, Hill L, Lainscak M, Lund LH, Metra M, Ponikowski P, Riley J, Seferovic PM, Piepoli MF. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:3–15.
97. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28:3076–3093.
98. Cooper Jr LT, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis–natural history and treatment Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 1997;336:1860–1866.
99. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:233–270.

100. Gheorghiade M, Shah AN, Vaduganathan M, Butler J, Bonow RO, Rosano GM, Taylor S, Kupfer S, Misselwitz F, Sharma A, Fonarow GC. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspectives. *Heart Fail Clin.* 2013;9:285–290v- vi.
101. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CSP, Sato N, Shah AN, Gheorghiade M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1123–1133.
102. Anker SD, Schroeder S, Atar D, Bax JJ, Ceconi C, Cowie MR, Crisp A, Dominjon F, Ford I, Ghofrani HA, Gropper S, Hindricks G, Hlatky MA, Holcomb R, Honarpour N, Jukema JW, Kim AM, Kunz M, Lefkowitz M, Le Floch C, Landmesser U, McDonagh TA, McMurray JJ, Merkely B, Packer M, Prasad K, Revkin J, Rosano GM, Somaratne R, Stough WG, Voors AA, Ruschitzka F. Traditional and new composite endpoints in heart failure clinical trials: facilitating comprehensive efficacy assessments and improving trial efficiency. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:482–489.
103. Gayat E, Arrigo M, Littnerova S, Sato N, Parenica J, Ishihara S, Spinar J, Muller C, Harjola VP, Lassus J, Miro O, Maggioni AP, AlHabib KF, Choi DJ, Park JJ, Zhang Y, Zhang J, Januzzi Jr JL, Kajimoto K, Cohen-Solal A, Mebazaa A, Network G. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:345–354.
104. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, Ferrari R, Piepoli MF, Delgado Jimenez JF, Metra M, Fonseca C, Hradec J, Amir O, Logeart D, Dahlstrom U, Merkely B, Drozdz J, Goncalvesova E, Hassanein M, Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Tousoulis D, Kavoliuniene A, Fruhwald F, Fazlibegovic E, Temizhan A, Gatzov P, Erglis A, Laroche C, Mebazaa A. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HFLT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:613–625.
105. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. PARADIGM-HF Investigators and Committees Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004.
106. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2019;380:539–548.
107. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, Fonseca C, Goncalvesova E, Cavusoglu Y, Fernandez A, Chaaban S, Bohmer E, Pouleur AC, Mueller C, Tribouilloy C, Lonn E, Buraiki ALJ, Gniot J, Mozheiko M, Lelonek M, Noe' A, Schwende H, Bao W, Butylin D, Pascual-Figal D. TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:998–1007.
108. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, B_elohl_avek J, Böhm M, Chiang C-E, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozdz J, Duk_at A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjö strand M, Langkilde AM. DAPA-HF Trial Committees and Investigators Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995–2008.
109. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Bohm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F. EMPERORReduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413–1424.
110. The CONSENSUSNES. Trial Study Group. Enalapril for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1987;317:1349–1351.
111. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA.* 1995;273:1450–1456.
112. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure ATLAS Study Group. *Circulation.* 1999;100:2312–2318.
113. Investigators SOLVDLD, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293–302.
114. Study MERIT-HF. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353:2001–2007.
115. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334:1349–1355.
116. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344:1651–1658.
117. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF) MERIT-HF Study Group. *JAMA.* 2000;283:1295–1302.
118. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002;106:2194–2199.
119. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26:215–225.
120. Investigators CIBIS-II Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9–13.
121. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709–717.
122. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. EMPHASIS-HF Study Group Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11–21.
123. Fowler MB. Effects of beta blockers on symptoms and functional capacity in heart failure. *Am J Cardiol.* 1997;80:55L–58L.
124. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, Ponikowski P, Skene A, van de Ven L, Verkenne P, Lechat P. CIBIS III Investigators Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation.* 2005;112:2426–2435.
125. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet.* 2014;384:2235–2243.
126. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, Rouleau JL, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi VC, Desai AS, McMurray JJV, Solomon SD. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:333–340.
127. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, Prescott MF, Shi VC, Rouleau JL, Swedberg K, Zile MR, Packer M, Desai AS, Solomon SD, McMurray JJV. Renal effects and associated outcomes during angiotensinneprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2018;6:489–498.
128. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Zile MR, Lefkowitz M, Shi V, Solomon SD. Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2:79–85.
129. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, Zile MR, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi V, McMurray JJV, Solomon SD. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:337–341.
130. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Pearson SM, Desai AS, Packer M, Rouleau J, Zile MR, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi V, McMurray JJV, Solomon SD. Incidence, predictors, and outcomes associated with hypotensive episodes among heart failure patients receiving sacubitril/valsartan or enalapril: the PARADIGM-HF trial (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail.* 2018;11:e004745.
131. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, Desai AS, Duffy CI, Ambrosy AP, Gurmu Y, McCague K, Rocha R, Braunwald E. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. *Circulation.* 2019;139:2285–2288.
132. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, Nicolau JC, Merkely B, Kitakaze M, DeMets DL, Inzucchi SE, Kober L, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Solomon SD, Bengtsson O, Lindholm D, Niklasson A, Sjostrand M, Langkilde AM, McMurray JJV. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation.* 2020;141:90–99.
133. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, Giannetti N, Januzzi JL, Pina IL, Lam CSP, Ponikowski P, Sattar N, Verma S, Brueckmann M, Jamal W, Vedin O, Peil B, Zeller C, Zannad F, Packer M. EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J.* 2021;42:1203–1212.
134. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPERORReduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396:819–829.

135. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, Belohlavek J, Bengtsson O, de Boer RA, Bohm M, Boulton DW, Chopra VK, DeMets DL, Docherty KF, Dukat A, Greasley PJ, Howlett JG, Inzucchi SE, Katova T, Kober L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Lindholm D, Ljungman CEA, Martinez FA, O'Meara E, Sabatine MS, Sjostrand M, Solomon SD, Tereshchenko S, Verma S, Jhund PS, McMurray JJV. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA-HF. *Circulation.* 2020;142:1040–1054.
136. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Voors AA, Metra M, Lund LH, Komajda M, Testani JM, Wilcox CS, Ponikowski P, Lopes RD, Verma S, Lapuerta P, Pitt B. SOLOIST-WHF Trial Investigators Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med.* 2021;384:117–128.
137. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol.* 2002;82:149–158.
138. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. CHARM Investigators and Committees Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362:772–776.
139. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376:875–885.
140. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I. SHIFT Investigators. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1938–1945.
141. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM. VICTORIA Study Group Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2020;382:1883–1893.
142. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino Jr R, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. African-American Heart Failure Trial Investigators Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351:2049–2057.
143. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986;314:1547–1552.
144. Digitalis Investigation. Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336:525–533.
145. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Orso F, Rossignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJ. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:137–155.
146. Rohde LE, Rover MM, Figueiredo Neto JA, Danzmann LC, Bertoldi EG, Simoes MV, Silvestre OM, Ribeiro ALP, Moura LZ, Beck-da-Silva L, Prado D, Sant'Anna RT, Bridi LH, Zimerman A, Raupp da Rosa P, Biolo A. Short-term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: a double-blind, multicentre, randomized trial. *Eur Heart J.* 2019;40:3605–3612.
147. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1667–1675.
148. Bohm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, Reil JC, Swedberg K, Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol.* 2013;102:11–22.
149. Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, Wen JH, Wei XH, Peng HW, Zhou J, Liu LL. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2015;115:901–906.
150. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J.* 2015;36:1831–1838.
151. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ.* 2015;351:h4451.
152. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP. RACE II Investigators Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362:1363–1373.
153. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015;188:99–101.
154. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, Udaltsova N, Steimle A, Pomernacki NK, Borowsky LH, Harrison TN, Singer DE, Go AS. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:49–58.
155. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, Mahaffey KW, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel CC, Fox KA, Califf RM, Piccini JP, Patel MR. ROCKET Steering Committee and Investigators Digoxin use in patients with atrial fibrillation AF and adverse cardiovascular outcomes: retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin a K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet.* 2015;385:2363–2370.
156. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA.* 2003;289:871–878.
157. Adams Jr KF, Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, Gheorghiade M. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the Digitalis Investigation Group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:497–504.
158. Bavendiek U, Berliner D, Davila LA, Schwab J, Maier L, Philipp SA, Rieth A, Westenfeld R, Piorkowski C, Weber K, Hanselmann A, Oldhafer M, Schallhorn S, von der Leyen H, Schroder C, Veltmann C, Stork S, Bohm M, Koch A, Bauersachs J. DIGIT-HF Investigators and Committees. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGitoxin to Improve ouTcomes in patients with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:676–684.
159. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Adams KF, Anand I, Arias-Mendoza A, Biering-Sorensen T, Bohm M, Bonderman D, Cleland JGF, Corbalan R, Crespo-Leiro MG, Dahlstrom U, Echeverria LE, Fang JC, Filippatos G, Fonseca C, Goncalvesova E, Goudev AR, Howlett JG, Lanfear DE, Li J, Lund M, Macdonald P, Mareev V, Momomura SI, O'Meara E, Parkhomenko A, Ponikowski P, Ramires FJA, Serpytis P, Sliwa K, Spinar J, Suter TM, Tomcsanyi J, Vandekerckhove H, Vinereanu D, Voors AA, Yilmaz MB, Zannad F, Sharpsten L, Legg JC, Varin C, Honarpour N, Abbasi SA, Malik FI, Kurtz CE. GALACTIC-HF Investigators. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2021;384:105–116.
160. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, Dargie HJ, Granger CB, Kjekshus J, Kû¡ber L, Latini R, Maggioni AP, Packer M, Pitt B, Solomon SD, Swedberg K, Tavazzi L, Wikstrand J, Zannad F, Zile MR, McMurray JJV. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med.* 2017;377:41–51.
161. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225–237.
162. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. investigators of the AVID CASH and CIDS studies. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J.* 2000;21:2071–2078.
163. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 1997;337:1576–1583.
164. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation.* 2000;102:748–754.
165. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial F I.I. Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346:877–883.
166. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thogersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S. DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2016;375:1221–1230.
167. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, McMurray JJV, Gardner RS. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart.* 2018;104:144–150.
168. Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, Lloyd MS, Saxon LA. Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001289.
169. Yap SC, Schaer BA, Bhagwandien RE, Kuhne M, Dabiri Abkenari L, Osswald S, Szili-Torok T, Sticherling C, Theuns DA. Evaluation of the need of elective implantable cardioverter-defibrillator generator replacement in primary prevention patients without prior appropriate ICD therapy. *Heart.* 2014;100:1188–1192.
170. Kini V, Soufi MK, Deo R, Epstein AE, Bala R, Riley M, Groeneveld PW, Shalaby A, Dixit S. Appropriateness of primary prevention implantable cardioverterdefibrillators at the time of generator replacement: are indications still met? *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2388–2394.
171. Erkapic D, Sperzel J, Stiller S, Meltendorf U, Mermi J, Wegscheider K, Hugl B, Investigators I. Long-term benefit of implantable cardioverter/defibrillator therapy after elective device replacement: results of the INcidence free SUrvival after ICD REplacement (INSURE) trial–a prospective multicentre study. *Eur Heart J.* 2013;34:130–137.
172. Alsheikh-Ali AA, Homer M, Maddukuri PV, Kalsmith B, Estes NA. Link MS. Time-dependence of appropriate implantable defibrillator therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19:784–789.
173. Opreanu M, Wan C, Singh V, Salehi N, Ahmad J, Szymkiewicz SJ, Thakur RK. Wearable cardioverter-defibrillator as a bridge to cardiac transplantation: a national database analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:1305–1309.
174. Zishiri ET, Williams S, Cronin EM, Blackstone EH, Ellis SG, Roselli EE, Smedira NG, Gillinov AM, Glad JA, Tchou PJ, Szymkiewicz SJ, Chung MK. Early risk of mortality after coronary artery revascularization in patients with left

ventricular dysfunction and potential role of the wearable cardioverter defibrillator. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:117–128.
175. Kutyifa V, Moss AJ, Klein H, Biton Y, McNitt S, MacKecknie B, Zareba W, Goldenberg I. Use of the wearable cardioverter defibrillator in high-risk cardiac patients: data from the Prospective Registry of Patients Using the Wearable Cardioverter Defibrillator (WEARIT-II Registry). *Circulation.* 2015;132:1613–1619.
176. Kutyifa V, Moss AJ, Klein HU, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I. One-year follow-up of the Prospective Registry of Patients Using the Wearable Defibrillator (WEARIT-II Registry). *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018;41:1307–1313.
177. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ. DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351:2481–2488.
178. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, Kornacewicz-Jach Z, Sredniawa B, Lupkovics G, Hofgartner F, Lubinski A, Rosenqvist M, Habets A, Wegscheider K, Senges J. IRIS Investigators. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;361:1427–1436.
179. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter- defibrillators. *N Engl J Med.* 2005;353:1471–1480.
180. Steinberg BA, Al-Khatib SM, Edwards R, Han J, Bardy GH, Bigger JT, Buxton AE, Moss AJ, Lee KL, Steinman R, Dorian P, Hallstrom A, Cappato R, Kadish AH, Kudenchuk PJ, Mark DB, Inoue LY, Sanders GD. Outcomes of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with comorbidities: results from a combined analysis of 4 randomized clinical trials. *JACC Heart Fail.* 2014;2:623–629.
181. Raphael CE, Finegold JA, Barron AJ, Whinnett ZI, Mayet J, Linde C, Cleland JG, Levy WC, Francis DP. The effect of duration of follow-up and presence of competing risk on lifespan-gain from implantable cardioverter defibrillator therapy: who benefits the most? *Eur Heart J.* 2015;36:1676–1688.
182. Miller RJ, Howlett JG, Exner DV, Campbell PM, Grant AD, Wilton SB. Baseline functional class and therapeutic efficacy of common heart failure interventions: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2015;31:792–799.
183. Hess PL, Al-Khatib SM, Han JY, Edwards R, Bardy GH, Bigger JT, Buxton A, Cappato R, Dorian P, Hallstrom A, Kadish AH, Kudenchuk PJ, Lee KL, Mark DB, Moss AJ, Steinman R, Inoue LY, Sanders G. Survival benefit of the primary prevention implantable cardioverter-defibrillator among older patients: does age matter? An analysis of pooled data from 5 clinical trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015;8:179–186.
184. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation.* 2000;101:1297–1302.
185. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J. Dronedarone Study Group Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2678–2687.
186. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med.* 1991;324:781–788.
187. Theuns DA, Smith T, Hunink MG, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2010;12:1564–1570.
188. Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Korup E, Signorovitch J, Olesen LL, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thogersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, Kober L, Thune JJ. Age and outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in patients with nonischemic systolic heart failure. *Circulation.* 2017;136:1772–1780.
189. Selvanayagam JB, Hartshorne T, Billot L, Grover S, Hillis GS, Jung W, Krum H, Prasad S, McGavigan AD. Cardiovascular magnetic resonance-GUIDEd management of mild to moderate left ventricular systolic dysfunction (CMR GUIDE): Study protocol for a randomized controlled trial. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2017;22:e12420.
190. Leyva F, Zegard A, Acquaye E, Gubran C, Taylor R, Foley PWX, Umar F, Patel K, Panting J, Marshall H, Qiu T. Outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation in patients with nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1216–1227.
191. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, Sramko M, Masci PG, Barison A, McKenna P, Mordi I, Haugaa KH, Leyva F, Rodriguez Capitan J, Satoh H, Nabeta T, Dallaglio PD, Campbell NG, Sabate X, Cequier A. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail.* 2017;5:28–38.
192. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, Morarji K, Brown TD, Ismail NA, Dweck MR, Di Pietro E, Roughton M, Wage R, Daryani Y, O'Hanlon R, Sheppard MN, Alpendurada F, Lyon AR, Cook SA, Cowie MR, Assomull RG, Pennell DJ, Prasad SK. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA.* 2013;309:896–908.
193. Stewart GC, Weintraub JR, Pratibhu PP, Semigran MJ, Camuso JM, Brooks K, Tsang SW, Anello MS, Nguyen VT, Lewis EF, Nohria A, Desai AS, Givertz MM, Stevenson LW. Patient expectations from implantable defibrillators to prevent death in heart failure. *J Card Fail.* 2010;16:106–113.
194. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes NA, Greenberg H, Hall WJ, Huang DT, Kautzner J, Klein H, McNitt S, Olshansky B, Shoda M, Wilber D, Zareba W. MADIT-RIT Trial Investigators. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med.* 2012;367:2275–2283.
195. Healey JS, Hohnloser SH, Glikson M, Neuzner J, Mabo P, Vinolas X, Kautzner J, O'Hara G, VanErven L, Gadler F, Pogue J, Appl U, Gilkerson J, Pochet T, Stein KM, Merkely B, Chrolavicius S, Meeks B, Foldesi C, Thibault B, Connolly SJ. Shockless IMPLant Evaluation Investigators Cardioverter defibrillator implantation without induction of ventricular fibrillation: a single-blind, non-inferiority, randomised controlled trial (SIMPLE). *Lancet.* 2015;385:785–791.
196. Gasparini M, Proclemer A, Klersy C, Kloppe A, Lunati M, Ferrer JB, Hersi A, Gulaj M, Wijfels MC, Santi E, Manotta L, Arenal A. Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable cardioverter-defibrillators on antitachycardia pacing and shock delivery: the ADVANCE III randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309:1903–1911.
197. Cleland JG, Buga L. Device therapy: defibrillators–a shocking therapy for cardiomyopathy? *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:69–70.
198. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A. Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA.* 2002;288:3115–3123.
199. Boersma L, Barr C, Knops R, Theuns D, Eckardt L, Neuzil P, Scholten M, Hood M, Kuschyk J, Jones P, Duffy E, Husby M, Stein K, Lambiase PD. Group EI. Implant and midterm outcomes of the subcutaneous implantable cardioverterdefibrillator registry: the EFFORTLESS study. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:830–841.
200. Burke MC, Gold MR, Knight BP, Barr CS, Theuns D, Boersma LVA, Knops RE, Weiss R, Leon AR, Herre JM, Husby M, Stein KM, Lambiase PD. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE study and EFFORTLESS registry. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1605–1615.
201. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. ESC Scientific Document Group 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36:2793–2867.
202. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PHM, Boersma LVA, Kuschyk J, El- Chami MF, Bonnemeier H, Behr ER, Brouwer TF, Kaab S, Mittal S, Quast ABE, Smeding L, van der Stuijt W, de Weger A, de Wilde KC, Bijsterveld NR, Richter S, Brouwer MA, de Groot JR, Kooiman KM, Lambiase PD, Neuzil P, Vernooy K, Alings M, Betts TR, Bracke F, Burke MC, de Jong J, Wright DJ, Tijssen JGP, Wilde AAM. PRAETORIAN Investigators. Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. *N Engl J Med.* 2020;383:526–536.
203. Duncker D, Konig T, Hohmann S, Bauersachs J, Veltmann C. Avoiding untimely implantable cardioverter/defibrillator implantation by intensified heart failure therapy optimization supported by the wearable cardioverter/defibrillator–the PROLONG Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e004512.
204. Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Wranicz J, Malik R, Morin DP, Zweibel S, Buxton AE, Elayi CS, Chung EH, Rashba E, Borggrefe M, Hue TF, Maguire C, Lin F, Simon JA, Hulley S, Lee BK. VEST Investigators. Wearable cardioverterdefibrillator after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2018;379:1205–1215.
205. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001;344:873–880.
206. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539–1549.
207. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Torok T, Linde C. REVERSE Study Group Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1837–1846.
208. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J.* 2006;27:1928–1932.
209. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert JC. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:628–634.
210. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Comparison of Medical Therapy Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350:2140–2150.

211. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfesee L, Wells GA, Tang AS. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34:3547–3556.
212. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL. Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363:2385–2395.
213. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361:1329–1338.
214. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NA, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. Survival with cardiacresynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med.* 2014;370:1694–1701.
215. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. REVERSE (REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1834–1843.
216. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfesee L, Shinn T, Sutton MS. Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK AF) Trial Investigators Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med.* 2013;368:1585–1593.
217. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, Luzi M, Tolosana JM, Navazio A, Menozzi C. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J.* 2011;32:2420–2429.
218. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace.* 2012;14:1490–1497.
219. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2002;23:1780–1787.
220. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, Klein H, Sculpher M, Plummer CJ, Cowie MR. Individual patient data network metaanalysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart.* 2015;101:1800–1806.
221. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:1199–1205.
222. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J. EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med.* 2013;369:1395–1405.
223. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, Brugada J, Ruschitzka F. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J.* 2015;36:1983–1989.
224. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Canos DA, O'Callaghan KM, Carpenter JL, Pina IL, Strauss DG. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1340–1348.
225. Sohaib SM, Finegold JA, Nijjer SS, Hossain R, Linde C, Levy WC, Sutton R, Kanagaratnam P, Francis DP, Whinnett ZI. Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials. *JACC Heart Fail.* 2015;3:327–336.
226. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML. MADIT-II Investigators. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1459–1465.
227. Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkvenik J, Daubert C. REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction Study Group Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J.* 2013;34:2592–2599.
228. Cleland JG, Mareev Y, Linde C. Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? *Eur Heart J.* 2015;36:1948–1951.
229. Linde C, Stahlberg M, Benson L, Braunschweig F, Edner M, Dahlstrom U, Alehagen U, Lund LH. Gender, underutilization of cardiac resynchronization therapy, and prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block in heart failure. *Europace.* 2015;17:424–431.
230. Cunnington C, Kwok CS, Satchithananda DK, Patwala A, Khan MA, Zaidi A, Ahmed FZ, Mamas MA. Cardiac resynchronisation therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalisation in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2015;101:1456–1462.
231. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA. PAVE Study Group Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:1160–1165.
232. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:355–360.
233. Hawkins NM, Petrie MC, Burgess MI, McMurray JJ. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: the fallacy of echocardiographic dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1944–1959.
234. Beela AS, Unlu S, Duchenne J, Ciarka A, Daraban AM, Kotrc M, Aarones M, Szulik M, Winter S, Penicka M, Neskovic AN, Kukulski T, Aakhus S, Willems R, Fehske W, Faber L, Stankovic I, Voigt JU. Assessment of mechanical dyssynchrony can improve the prognostic value of guideline-based patient selection for cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20:66–74.
235. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elsik M, Read PA, Begley D, Fynn SP, Dutka DP. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1509–1518.
236. Saba S, Marek J, Schwartzman D, Jain S, Adelstein E, White P, Oyenuga OA, Onishi T, Soman P, Gorcsan J. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region trial. *Circ Heart Fail.* 2013;6:427–434.
237. Kosmala W, Marwick TH. Meta-analysis of effects of optimization of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, exercise capacity, and quality of life in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2014;113:988–994.
238. Whinnett ZI, Francis DP, Denis A, Willson K, Pascale P, van Geldorp I, De Guillebon M, Ploux S, Ellenbogen K, Haissaguerre M, Ritter P, Bordachar P. Comparison of different invasive hemodynamic methods for AV delay optimization in patients with cardiac resynchronization therapy: implications for clinical trial design and clinical practice. *Int J Cardiol.* 2013;168:2228–2237.
239. Daubert C, Behar N, Martins RP, Mabo P, Leclercq C. Avoiding nonresponders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J.* 2017;38:1463–1472.
240. Mullens W, Auricchio A, Martens P, Witte K, Cowie MR, Delgado V, Dickstein K, Linde C, Vernooy K, Leyva F, Bauersachs J, Israel CW, Lund LH, Donal E, Boriani G, Jaarsma T, Berruezo A, Traykov V, Yousef Z, Kalarus Z, Cosedis Nielsen J, Steffel J, Vardas P, Coats A, Seferovic P, Edvardsen T, Heidbuchel H, Ruschitzka F, Leclercq C. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA) European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2349–2369.
240a. Glikson M, Nielsen JC, Michowitz Y, Kronborg MB, Auricchio A, Barbash IM, Barrabe's JA, Boriani G, Braunschweig F, Brignole M, Burri H, Coats AJS, Deharo JC, Delgado V, Diller GP, Israel CW, Keren A, Knops RE, Kotecha D, Leclercq C, Merkely B, Starck C, Thylén I, Tolosana JM. ESC Scientific Document Group 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2021. http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364. [Epub ahead of print].
241. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, Lindenfeld J, Reddy VY, Carson PE, Mann DL, Saville B, Parise H, Chan R, Wiegn P, Hastings JL, Kaplan AJ, Edelmann F, Luthje L, Kahwash R, Tomassoni GF, Gutterman DD, Stagg A, Burkhoff D, Hasenfuss G. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation. *JACC Heart Fail.* 2018;6:874–883.
242. NICE: National Institute for Health and Care Excellence Interventional procedures guidance.. *Cardiac contractility modulation device implantation for heart failure. www.nice.org.uk/guidance/ipg655.* 2021. (28 May).
243. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M, Klug D, Lovett EG, Muller-Ehmsen J, Schafer JE, Senni M, Swarup V, Wachter R, Little WC. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2015;3:487–496.
244. Zile MR, Lindenfeld J, Weaver FA, Zannad F, Galle E, Rogers T, Abraham WT. Baroreflex activation therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:1–13.
245. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. CHARM Investigators and Committees Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet.* 2003;362:777–781.
246. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014;370:1383–1392.
247. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, Packer M, Zile M, Swedberg K, Rouleau J, Pfeffer MA, Desai A, Lund LH, Kober L, Anand I, Sweitzer N, Linssen G, Merkely B, Luis Arango J, Vinereanu D, Chen CH, Senni M, Sibulo A, Boytsov S, Shi V, Rizkala A, Lefkowitz M, McMurray JJV. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation.* 2020;141:352–361.
248. Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJ, Granger CB, Michelson EL, Ostergren J, Pfeffer MA, Solomon SD, Swedberg K, Yusuf S. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:33–40.
249. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJ, Poole-Wilson PA, Flather MD. SENIORS Investigators. Beta-blockade

with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2150–2158.
250. Hai OY, Mentz RJ, Zannad F, Gasparini M, De Ferrari GM, Daubert JC, Holzmeister J, Lam CS, Pochet T, Vincent A, Linde C. Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with less severe left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:135–143.
251. Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ, Kahwash R, Lilly S, Litwin S, Nielsen CD, van der Harst P, Hoendermis E, Penicka M, Bartunek J, Fail PS, Kaye DM, Walton A, Petrie MC, Walker N, Basuray A, Yakubov S, Hummel SL, Chetcuti S, Forde- McLean R, Herrmann HC, Burkhoff D, Massaro JM, Cleland JGF, Mauri L. Oneyear safety and clinical outcomes of a transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure (REDUCE LAP-HFI) Trial: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2018;3:968–977.
252. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S. CHARM Investigators and Committees Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003;362:759–766.
253. Dewan P, Jackson A, Lam CSP, Pfeffer MA, Zannad F, Pitt B, Solomon SD, McMurray JJV. Interactions between left ventricular ejection fraction, sex and effect of neurohumoral modulators in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:898–901.
254. Campbell RT, Petrie MC, McMurray JJV. Redefining heart failure phenotypes based on ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1634–1635.
255. Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart Collaboration. Ethnic-specific normative reference values for echocardiographic LA and LV size LV mass, and systolic function: the EchoNoRMAL Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8:665.
256. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN, Kirchner HL, Manus JNA, James N, Ayar Z, Gladding P, Good CW, Cleland JGF, Fornwalt BK. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J.* 2020;41:1249–1257.
257. Stewart S, Playford D, Scalia GM, Currie P, Celermajer DS, Prior D, Codde J, Strange G. NEDA Investigators. Ejection fraction and mortality: a nationwide register-based cohort study of 499 153 women and men. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:406–416.
258. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:559–573.
259. Pieske B, Tschope C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasan RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40:3297–3317.
260. Ho JE, Zern EK, Wooster L, Bailey CS, Cunningham T, Eisman AS, Hardin KM, Zampierollo GA, Jarolim P, Pappagianopoulos PP, Malhotra R, Nayor M, Lewis GD. Differential clinical profiles, exercise responses, and outcomes associated with existing HFpEF definitions. *Circulation.* 2019;140:353–365.
261. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2018;138:861–870.
262. Segar MW, Patel KV, Berry JD, Grodin JL, Pandey A. Generalizability and implications of the H2FPEF score in a cohort of patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2019;139:1851–1853.
263. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Lam CSP, Desai AS, Anand IS, Sweitzer NK, Fang JC, O'Meara E, Shah SJ, Shah AM, Lewis EF, Rouleau J, Pitt B, Solomon SD. Application of the H2 FPEF score to a global clinical trial of patients with heart failure with preserved ejection fraction: the TOPCAT trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1288–1291.
264. Sepehrvand N, Alemayehu W, Dyck GJB, Dyck JRB, Anderson T, Howlett J, Paterson I, McAlister FA, Ezekowitz JA. External validation of the H2F-PEF model in diagnosing patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation.* 2019;139:2377–2379.
265. Sueta D, Yamamoto E, Nishihara T, Tokitsu T, Fujisue K, Oike F, Takae M, Usuku H, Takashio S, Arima Y, Suzuki S, Nakamura T, Ito M, Kanazawa H, Sakamoto K, Kaikita K, Tsujita K. H2FPEF score as a prognostic value in HFpEF patients. *Am J Hypertens.* 2019;32:1082–1090.
266. Barandiaran Aizpurua A, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca HP, Henkens M, Heymans S, Beussink-Nelson L, Shah SJ, van Empel VPM. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:413–421.
267. Sanders-van Wijk S, Barandiaran Aizpurua A, Brunner-La Rocca HP, Henkens M, Weerts J, Knackstedt C, Uszko-Lencer N, Heymans S, van Empel V. The HFA-PEFF and H2 FPEF scores largely disagree in classifying patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:838–840.
268. Selvaraj S, Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Matsushita K, Kitzman DW, Borlaug BA, Shah AM, Solomon SD. Application of diagnostic algorithms for heart failure with preserved ejection fraction to the community. *JACC Heart Fail.* 2020;8:640–653.
269. Ouwerkerk W, Tromp J, Jin X, Jaufeerally F, Yeo PSD, Leong KTG, Ong HY, Ling LH, Loh SY, Sim D, Lee S, Soon D, Chin C, Richards AM, Lam CSP. Heart failure with preserved ejection fraction diagnostic scores in an Asian population. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1737–1739.
270. Playford D, Strange G, Celermajer DS, Evans G, Scalia GM, Stewart S, Prior D. NEDA Investigators. Diastolic dysfunction and mortality in 436 360 men and women: the National Echo Database Australia (NEDA). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;22:505–515.
271. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, Jackson R, Rahneva T, Wage R, Smith G, Venneri L, Tayal U, Auger D, Midwinter W, Whiffin N, Rajani R, Dungu JN, Pantazis A, Cook SA, Ware JS, Baksi AJ, Pennell DJ, Rosen SD, Cowie MR, Cleland JGF, Prasad SK. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet.* 2019;393:61–73.
272. Lupon J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, Perera-Lluna A, Lopez-Ayerbe J, Domingo M, Nunez J, Zamora E, Moliner P, Santiago-Vacas E, Santesmases J, Bayes-Genis A. Heart failure with preserved ejection fraction infrequently evolves toward a reduced phenotype in long-term survivors. *Circ Heart Fail.* 2019;12:e005652.
273. Savarese G, Vedin O, D'Amario D, Uijl A, Dahlstrom U, Rosano G, Lam CSP, Lund LH. Prevalence and prognostic implications of longitudinal ejection fraction change in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2019;7:306–317.
274. Nauta JF, Hummel YM, van der Meer P, Lam CSP, Voors AA, van Melle JP. Correlation with invasive left ventricular filling pressures and prognostic relevance of the echocardiographic diastolic parameters used in the 2016 *ESC Heart Fail*ure guidelines and in the 2016 ASE/EACVI recommendations: a systematic review in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1303–1311.
275. Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, Denney TS, Gupta H. Diagnostic accuracy of tissue Doppler index E/e' for evaluating left ventricular filling pressure and diastolic dysfunction/heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e002078.
276. Eisman AS, Shah RV, Dhakal BP, Pappagianopoulos PP, Wooster L, Bailey C, Cunningham TF, Hardin KM, Baggish AL, Ho JE, Malhotra R, Lewis GD. Pulmonary capillary wedge pressure patterns during exercise predict exercise capacity and incident heart failure. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e004750.
277. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M, O'Mahony D, Polonski L, Taylor J. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study The PEP Investigators. *Eur J Heart Fail.* 1999;1:211–217.
278. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A. I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359:2456–2467.
279. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams Jr KF, Gheorghiade M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the Ancillary Digitalis Investigation Group trial. *Circulation.* 2006;114:397–403.
280. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koepp GA, Borlaug BA, Chen HH, LeWinter MM, Joseph SM, Shah SJ, Semigran MJ, Felker GM, Cole RT, Reeves GR, Tedford RJ, Tang WH, McNulty SE, Velazquez EJ, Shah MR, Braunwald E. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2015;373:2314–2324.
281. Borlaug BA, Anstrom KJ, Lewis GD, Shah SJ, Levine JA, Koepp GA, Givertz MM, Felker GM, LeWinter MM, Mann DL, Margulies KB, Smith AL, Tang WHW, Whellan DJ, Chen HH, Davila-Roman VG, McNulty S, Desvigne-Nickens P, Hernandez AF, Braunwald E, Redfield MM. National Heart Lung, and Blood Institute Heart Failure Clinical Research Network. Effect of inorganic nitrite vs placebo on exercise capacity among patients with heart failure with preserved ejection fraction: the INDIE-HFpEF randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320:1764–1773.
282. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, O'Connor CM, Pieske B, Ponikowski P, Shah SJ, Solomon SD, Voors AA, She L, Vlajnic V, Carvalho F, Bamber L, Blaustein RO, Roessig L, Butler J. VITALITY-HFpEF Study Group Effect of vericiguat vs placebo on quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the VITALITY-HFpEF randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324:1512–1521.
283. Udelson JE, Lewis GD, Shah SJ, Zile MR, Redfield MM, Burnett Jr J, Parker J, Seferovic JP, Wilson P, Mittleman RS, Profy AT, Konstam MA. Effect of praliciguat on peak rate of oxygen consumption in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the CAPACITY HFpEF randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324:1522–1531.
284. Omar W, Pandey A, Haykowsky MJ, Berry JD, Lavie CJ. The evolving role of cardiorespiratory fitness and exercise in prevention and management of heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2018;15:75–80.
285. Kitzman DW, Upadhya B, Reeves G. Hospitalizations and prognosis in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: time to treat the whole patient. *JACC Heart Fail.* 2015;3:442–444.
286. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salomaa V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt V, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Camara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD, Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidson KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quiros JR, Tumino R, Blazer DG, Linneberg A, Daimon M, Panico S, Howard B, Skeie G, Strandberg T, Weiderpass E, Nietert PJ, Psaty BM, Kromhout D, Salamanca-Fernandez E, Kiechl S, Krumholz HM, Grioni S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundstrom J, Arriola L, Arima H, Travis RC, Panagiotakos DB, Karakatsani A, Trichopoulou A, Kuhn T, Grobbee DE, Barrett-Connor E, van Schoor N, Boeing H,

Overvad K, Kauhanen J, Wareham N, Langenberg C, Forouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodriguez CJ, Sakurai M, Shaw JE, Knuiman M, Voortman T, Meisinger C, Tjonneland A, Brenner H, Palmieri L, Dallongeville J, Brunner EJ, Assmann G, Trevisan M, Gillum RF, Ford I, Sattar N, Lazo M, Thompson SG, Ferrari P, Leon DA, Smith GD, Peto R, Jackson R, Banks E, Di Angelantonio E, Danesh J. Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet.* 2018;391:1513–1523.
287. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm Jr RH, Berge KG, Cohen JD, Lacy CR, Perry Jr HM, Blaufox MD, Wassertheil-Smoller S, Black HR, Schron E, Berkson DM, Curb JD, Smith WM, McDonald R, Applegate WB. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1997;278:212–216.
288. Group SR, Wright Jr JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff Jr DC, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103–2116.
289. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med.* 2011;171:384–394.
290. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. HYVET Study Group Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887–1898.
291. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E. PROVE IT-TIMI Investigators Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2326–2331.
292. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyorala K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail.* 1997;3:249–254.
293. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. EMPA-REG OUTCOME Investigators Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–2128.
294. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644–657.
295. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347–357.
296. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Cherney DZI, Dwyer JP, Scirica BM, Bailey CJ, Diaz R, Ray KK, Udell JA, Lopes RD, Lapuerta P, Steg PG. SCORED Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;384:129–139.
297. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederich R, Gallo S, Cosentino F, Shih WJ, Gantz I, Terra SG, Cherney DZI, McGuire DK. VERTIS CV Investigators Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:1425–1435.
298. Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1677–1682.
299. Dorans KS, Mostofsky E, Levitan EB, Hakansson N, Wolk A, Mittleman MA. Alcohol and incident heart failure among middle-aged and elderly men: cohort of Swedish men. *Circ Heart Fail.* 2015;8:422–427.
300. Goncalves A, Claggett B, Jhund PS, Rosamond W, Deswal A, Aguilar D, Shah AM, Cheng S, Solomon SD. Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J.* 2015;36:939–945.
301. Pandey A, Garg S, Khunger M, Darden D, Ayers C, Kumbhani DJ, Mayo HG, de Lemos JA, Berry JD. Dose-response relationship between physical activity and risk of heart failure: a meta-analysis. *Circulation.* 2015;132:1786–1794.
302. Padwal R, McAlister FA, McMurray JJ, Cowie MR, Rich M, Pocock S, Swedberg K, Maggioni A, Gamble G, Ariti C, Earle N, Whalley G, Poppe KK, Doughty RN, Bayes-Genis A. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *Int J Obes (Lond).* 2014;38:1110–1114.
303. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, Dahlstrom U, Ekman I, Lainscak M, McDonald K, Ryder M, Stromberg A, Jaarsma T. European Society of Cardiology Heart Failure Association Committee on Patient Care European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:235–241.
304. Lainscak M, Blue L, Clark AL, Dahlstrom U, Dickstein K, Ekman I, McDonagh T, McMurray JJ, Ryder M, Stewart S, Stromberg A, Jaarsma T. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:115–126.
305. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, deFilippi C, Harjola VP, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray JJ, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine–short version. *Eur Heart J.* 2015;36:1958–1966.
306. McDonagh TA, Gardner RS, Lainscak M, Nielsen OW, Parissis J, Filippatos G, Anker SD. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology specialist heart failure curriculum. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:151–162.
307. Riley JP, Astin F, Crespo-Leiro MG, Deaton CM, Kienhorst J, Lambrinou E, McDonagh TA, Rushton CA, Stromberg A, Filippatos G, Anker SD. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology heart failure nurse curriculum. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:736–743.
308. Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, Ramasundarahettige C, Ibrahim Q, Kabali C, Coppens M, Brian Haynes R, Connolly S. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1427–1443.
309. Jonkman NH, Westland H, Groenwold RH, Agren S, Anguita M, Blue L, Bruggink-Andre de la Porte PW, DeWalt DA, Hebert PL, Heisler M, Jaarsma T, Kempen GI, Leventhal ME, Lok DJ, Martensson J, Muniz J, Otsu H, Peters- Klimm F, Rich MW, Riegel B, Stromberg A, Tsuyuki RT, Trappenburg JC, Schuurmans MJ, Hoes AW. What are effective program characteristics of selfmanagement interventions in patients with heart failure? An individual patient data meta-analysis. *J Card Fail.* 2016;22:861–871.
310. Takeda A, Martin N, Taylor RS, Taylor SJ. Disease management interventions for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1:CD002752.
311. Kalogirou F, Forsyth F, Kyriakou M, Mantle R, Deaton C. Heart failure disease management: a systematic review of effectiveness in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2020;7:194–212.
312. Hill L, Prager Geller T, Baruah R, Beattie JM, Boyne J, de Stoutz N, Di Stolfo G, Lambrinou E, Skibelund AK, Uchmanowicz I, Rutten FH, Celutkiene J, Piepoli MF, Jankowska EA, Chioncel O, Ben Gal T, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJS, Stromberg A, Jaarsma T. Integration of a palliative approach into heart failure care: a European Society of Cardiology Heart Failure Association position paper. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2327–2339.
313. Kyriakou M, Middleton N, Ktisti S, Philippou K, Lambrinou E. Supportive care interventions to promote health-related quality of life in patients living with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ.* 2020;29:1633–1647.
314. Feltner C, Jones CD, Cene CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, Arvanitis M, Lohr KN, Middleton JC, Jonas DE. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;160:774–784.
315. Blue L, Lang E, McMurray JJ, Davie AP, McDonagh TA, Murdoch DR, Petrie MC, Connolly E, Norrie J, Round CE, Ford I, Morrison CE. Randomised controlled trial of specialist nurse intervention in heart failure. *BMJ.* 2001;323:715–718.
316. Lambrinou E, Kalogirou F, Lamnisos D, Sourtzi P. Effectiveness of heart failure management programmes with nurse-led discharge planning in reducing readmissions: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2012;49:610–624.
317. Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, Horowitz JD. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med.* 1999;159:257–261.
318. Ekman I, Wolf A, Olsson LE, Taft C, Dudas K, Schaufelberger M, Swedberg K. Effects of person-centred care in patients with chronic heart failure: the PCCHF study. *Eur Heart J.* 2012;33:1112–1119.
319. Riegel B, Bennett JA, Davis A, Carlson B, Montague J, Robin H, Glaser D. Cognitive impairment in heart failure: issues of measurement and etiology. *Am J Crit Care.* 2002;11:520–528.
320. Laufs U, Rettig-Ewen V, Bohm M. Strategies to improve drug adherence. *Eur Heart J.* 2011;32:264–268.
321. Abraityte A, Aukrust P, Kou L, Anand IS, Young J, McMurray JJV, van Veldhuisen DJ, Gullestad L, Ueland T. T cell and monocyte/macrophage activation markers associate with adverse outcome, but give limited prognostic value in anemic patients with heart failure: results from RED-HF. *Clin Res Cardiol.* 2019;108:133–141.
322. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, Fine LJ, Howlett JG, Keteyian SJ, Kitzman DW, Kraus WE, Miller NH, Schulman KA, Spertus JA, O'Connor CM, Weinfurt KP. HF-ACTION Investigators. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301:1451–1459.
323. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Pina IL. HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HFACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301:1439–1450.
324. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, Whellan D, O'Connor C, Keteyian SJ, Coats A, Davos CH, Dalal HM, Dracup K, Evangelista LS, Jolly K, Myers J, Nilsson BB, Passino C, Witham MD, Yeh GY. ExTraMATCH II Collaboration Impact of exercise rehabilitation on exercise capacity and quality-of-life in heart failure: individual participant meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1430–1443.
325. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, O'Connor C, Whellan D, Keteyian SJ, Coats A, Davos CH, Dalal HM, Dracup K, Evangelista L,

Jolly K, Myers J, McKelvie RS, Nilsson BB, Passino C, Witham MD, Yeh GY, Zwisler AO. ExTraMATCH II Collaboration Impact of exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure (ExTraMATCH II) on mortality and hospitalisation: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1735–1743.

326. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, Levine B, Drazner M, Berry J. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail.* 2015;8:33–40.
327. Taylor RS, Long L, Mordi IR, Madsen MT, Davies EJ, Dalal H, Rees K, Singh SJ, Gluud C, Zwisler AD. Exercise-based rehabilitation for heart failure: Cochrane Systematic Review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *JACC Heart Fail.* 2019;7:691–705.
328. Taylor RS, Walker S, Ciani O, Warren F, Smart NA, Piepoli M, Davos CH. Exercise-based cardiac rehabilitation for chronic heart failure: the EXTRAMATCH II individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2019;23:1–98.
329. Cooper LB, Mentz RJ, Sun JL, Schulte PJ, Fleg JL, Cooper LS, Pina IL, Leifer ES, Kraus WE, Whellan DJ, Keteyian SJ, O'Connor CM. Psychosocial factors, exercise adherence, and outcomes in heart failure patients: insights from Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HFACTION). *Circ Heart Fail.* 2015;8:1044–1051.
330. Gomes Neto M, Duraes AR, Conceicao LSR, Saquetto MB, Ellingsen O, Carvalho VO. High intensity interval training versus moderate intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018;261:134–141.
331. Ellingsen O, Halle M, Conraads V, Stoylen A, Dalen H, Delagardelle C, Larsen AI, Hole T, Mezzani A, Van Craenenbroeck EM, Videm V, Beckers P, Christle JW, Winzer E, Mangner N, Woitek F, Hollriegel R, Pressler A, Monk-Hansen T, Snoer M, Feiereisen P, Valborgland T, Kjekshus J, Hambrecht R, Gielen S, Karlsen T, Prescott E, Linke A. SMARTEX Heart Failure Study Group Highintensity interval training in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation.* 2017;135:839–849.
332. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD, Frohling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Topper A, Lashki DJ, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Loffler M, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1780–1791.
333. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, Gelbrich G, Dungen HD, Duvinage A, Hoischen N, von Oehsen K, Schwarz S, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B, Edelmann F. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22:582–593.
334. Ismail H, McFarlane JR, Nojoumian AH, Dieberg G, Smart NA. Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail.* 2013;1:514–522.
335. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, Abdelhamed A, Haykowsky MJ. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:584–592.
336. Ismail H, McFarlane J, Smart NA. Is exercise training beneficial for heart failure patients taking beta-adrenergic blockers?. A systematic review and meta-analysis. *Congest Heart Fail.* 2013;19:61–69.
337. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, Eggebeen J, Nicklas BJ. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:36–46.
338. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, Lough F, Rees K, Singh S. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. CD003331.
339. Schou M, Gustafsson F, Videbaek L, Tuxen C, Keller N, Handberg J, Sejr Knudsen A, Espersen G, Markenvard J, Egstrup K, Ulriksen H, Hildebrandt PR. The NorthStar Investigators, all members of The Danish Heart Failure Clinics Network Extended heart failure clinic follow-up in low-risk patients: a randomized clinical trial (NorthStar). *Eur Heart J.* 2013;34:432–442.
340. Thorvaldsen T, Benson L, Dahlstrom U, Edner M, Lund LH. Use of evidencebased therapy and survival in heart failure in Sweden 2003-2012. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:503–511.
341. Lund LH, Braunschweig F, Benson L, Stahlberg M, Dahlstrom U, Linde C. Association between demographic, organizational, clinical, and socio-economic characteristics and underutilization of cardiac resynchronization therapy: results from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1270–1279.
342. Savarese G, Carrero JJ, Pitt B, Anker SD, Rosano GMC, Dahlstrom U, Lund LH. Factors associated with underuse of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of 11 215 patients from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1326–1334.
343. Lund LH, Carrero JJ, Farahmand B, Henriksson KM, Jonsson A, Jernberg T, Dahlstrom U. Association between enrolment in a heart failure quality registry and subsequent mortality–a nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1107–1116.
344. Clark AL, Goode K, Cleland JG. The prevalence and incidence of left bundle branch block in ambulant patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:696–702.
345. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet.* 2000;355:1126–1130.
346. Berger R, Moertl D, Peter S, Ahmadi R, Huelsmann M, Yamuti S, Wagner B, Pacher R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3- arm, prospective, randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:645–653.
347. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, Aupetit JF, Aumont MC, Galinier M, Eicher JC, Cohen-Solal A, Juilliere Y. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1733–1739.
348. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, Frampton CM, Pilbrow A, Yandle TG, Hamid AK, Nicholls MG, Richards AM. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;55:53–60.
349. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, Vuillomenet A, Jeker U, Dubach P, Beer H, Yoon SI, Suter T, Osterhues HH, Schieber MM, Hilti P, Schindler R, Brunner-La Rocca HP. TIME-CHF Investigators. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA.* 2009;301:383–392.
350. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, Januzzi JLJ., Mark DB, Pina IL, Passmore G, Whellan DJ, Yang H, Cooper LS, Leifer ES, Desvigne-Nickens P, O'Connor CM. Effect of natriuretic peptideguided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318:713–720.
351. Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2010;170:507–514.
352. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, Pfisterer M, Eurlings LW, Erntell H, Persson H, O'Connor CM, Moertl D, Karlstrom P, Dahlstrom U, Gaggin HK, Januzzi JL, Berger R, Richards AM, Pinto YM, Nicholls MG. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35:1559–1567.
353. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, Glazer RD, Tognoni G, Cohn JN. Val-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation.* 2003;107:1278–1283.
354. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJ, Packer M, Rouleau JL, Swedberg K, Desai AS, Gong J, Shi VC, Solomon SD. Prognostic implications of changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2425–2436.
355. Brahmbhatt DH, Cowie MR. Remote management of heart failure: an overview of telemonitoring technologies. *Card Fail Rev.* 2019;5:86–92.
356. Cleland JG, Clark RA, Pellicori P, Inglis SC. Caring for people with heart failure and many other medical problems through and beyond the COVID-19 pandemic: the advantages of universal access to home telemonitoring. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:995–998.
357. Inglis SC, Clark RA, Dierckx R, Prieto-Merino D, Cleland JG. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Heart.* 2017;103:255–257.
358. Frederix I, Caiani EG, Dendale P, Anker S, Bax J, Bohm A, Cowie M, Crawford J, de Groot N, Dilaveris P, Hansen T, Koehler F, Krstacic G, Lambrinou E, Lancellotti P, Meier P, Neubeck L, Parati G, Piotrowicz E, Tubaro M, van der Velde E. ESC e-Cardiology Working Group Position Paper: Overcoming challenges in digital health implementation in cardiovascular medicine. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26:1166–1177.
359. Lin MH, Yuan WL, Huang TC, Zhang HF, Mai JT, Wang JF. Clinical effectiveness of telemedicine for chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Med.* 2017;65:899–911.
360. Adamson PB, Ginn G, Anker SD, Bourge RC, Abraham WT. Remote haemodynamic-guided care for patients with chronic heart failure: a metaanalysis of completed trials. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:426–433.
361. Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, Spertus JA, Herrin J, Lin Z, Phillips CO, Hodshon BV, Cooper LS, Krumholz HM. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363:2301–2309.
362. Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Bohm M, Boll H, Baumann G, Honold M, Koehler K, Gelbrich G, Kirwan BA, Anker SD. Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure Investigators Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional monitoring in heart failure study. *Circulation.* 2011;123:1873–1880.
363. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Winkler S, Vettorazzi E, Polze A, Stangl K, Hartmann O, Marx A, Neuhaus P, Scherf M, Kirwan BA, Anker SD. Telemedical Interventional Management in Heart Failure II (TIM-HF2), a randomised, controlled trial investigating the impact of telemedicine on unplanned cardiovascular hospitalisations and mortality in heart failure patients: study design and description of the intervention. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1485–1493.

364. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Kirwan BA, Winkler S, Vettorazzi E, Bruch L, Oeff M, Zugck C, Doerr G, Naegele H, Stork S, Butter C, Sechtem U, Angermann C, Gola G, Prondzinsky R, Edelmann F, Spethmann S, Schellong SM, Schulze PC, Bauersachs J, Wellge B, Schoebel C, Tajsic M, Dreger H, Anker SD, Stangl K. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet.* 2018;392:1047–1057.
365. Kalter-Leibovici O, Freimark D, Freedman LS, Kaufman G, Ziv A, Murad H, Benderly M, Silverman BG, Friedman N, Cukierman-Yaffe T, Asher E, Grupper A, Goldman D, Amitai M, Matetzky S, Shani M, Silber H. Israel Heart Failure Disease Management Study investigators Disease management in the treatment of patients with chronic heart failure who have universal access to health care: a randomized controlled trial. *BMC Med.* 2017;15:90.
366. Jayaram NM, Khariton Y, Krumholz HM, Chaudhry SI, Mattera J, Tang F, Herrin J, Hodshon B, Spertus JA. Impact of telemonitoring on health status. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10:e004148.
367. Shochat MK, Shotan A, Blondheim DS, Kazatsker M, Dahan I, Asif A, Rozenman Y, Kleiner I, Weinstein JM, Frimerman A, Vasilenko L, Meisel SR. Non-invasive lung IMPEDANCE-guided preemptive treatment in chronic heart failure patients: a randomized controlled trial (IMPEDANCE-HF Trial). *J Card Fail.* 2016;22:713–722.
368. van Veldhuisen DJ, Braunschweig F, Conraads V, Ford I, Cowie MR, Jondeau G, Kautzner J, Aguilera RM, Lunati M, Yu CM, Gerritse B, Borggrefe M. DOT-HF Investigators. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. *Circulation.* 2011;124:1719–1726.
369. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A, Brachmann J, Lewalter T, Goette A, Block M, Kautzner J, Sack S, Husser D, Piorkowski C, Sogaard P. IN-TIME Study Group. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;384:583–590.
370. Morgan JM, Kitt S, Gill J, McComb JM, Ng GA, Raftery J, Roderick P, Seed A, Williams SG, Witte KK, Wright DJ, Harris S, Cowie MR. Remote management of heart failure using implantable electronic devices. *Eur Heart J.* 2017;38:2352–2360.
371. Bohm M, Drexler H, Oswald H, Rybak K, Bosch R, Butter C, Klein G, Gerritse B, Monteiro J, Israel C, Bimmel D, Kaab S, Huegl B, Brachmann J, OptiLink HF. Study Investigators. Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2016;37:3154–3163.
372. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB. CHAMPION Trial Study Group. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet.* 2016;387:453–461.
373. Lindenfeld J, Abraham WT, Maisel A, Zile M, Smart F, Costanzo MR, Mehra MR, Ducharme A, Sears SF, Desai AS, Paul S, Sood P, Johnson N, Ginn G, Adamson PB. Hemodynamic-GUIDEd management of Heart Failure (GUIDEHF). *Am Heart J.* 2019;214:18–27.
374. Dierckx R, Inglis SC, Clark RA, Prieto-Merino D, Cleland JG. Telemedicine in heart failure: new insights from the Cochrane meta-analyses. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:304–306.
375. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, Dickinson MG, Levy P, Stough WG, Sweitzer NK, Teerlink JR, Whellan DJ, Albert NM, Krishnamani R, Rich MW, Walsh MN, Bonnell MR, Carson PE, Chan MC, Dries DL, Hernandez AF, Hershberger RE, Katz SD, Moore S, Rodgers JE, Rogers JG, Vest AR, Givertz MM. Heart Failure Society of America Guidelines Committee. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail.* 2015;21:519–534.
376. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, De Jonge N, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hulsmann M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Gkouziouta A, Ruhparwar A, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P, Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1505–1535.
377. Truby LK, Rogers JG. Advanced heart failure: epidemiology, diagnosis, and therapeutic approaches. *JACC Heart Fail.* 2020;8:523–536.
378. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1435–1443.
379. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett Jr JC, Rodeheffer RJ. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation.* 2007;115:1563–1570.
380. Xanthakis V, Enserro DM, Larson MG, Wollert KC, Januzzi JL, Levy D, Aragam J, Benjamin EJ, Cheng S, Wang TJ, Mitchell GF, Vasan RS. Prevalence, neurohormonal correlates, and prognosis of heart failure stages in the community. *JACC Heart Fail.* 2016;4:808–815.
381. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, Naftel DC, Ulisney K, Desvigne-Nickens P, Kirklin JK. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:535–541.
382. Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Villa-Arranz A, Delgado-Jimenez J, Lage-Galle E, Perez-Villa F, Lambert-Rodriguez JL, Manito-Lorite N, Arizon-Del Prado JM, Brossa-Loidi V, Pascual-Figal D, Fuente-Galan Lde L, Sanz-Julve M, Muniz-Garcia J, Crespo-Leiro M. Preoperative INTERMACS profiles determine postoperative outcomes in critically ill patients undergoing emergency heart transplantation: analysis of the Spanish National Heart Transplant Registry. *Circ Heart Fail.* 2013;6:763–772.
383. Goldstein DJ, Meyns B, Xie R, Cowger J, Pettit S, Nakatani T, Netuka I, Shaw S, Yanase M, Kirklin JK. Third annual report from the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry: a comparison of centrifugal and axial continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38:352–363.
384. Kittleson MM, Shah P, Lala A, McLean RC, Pamboukian S, Horstmanshof DA, Thibodeau J, Shah K, Teuteberg J, Gilotra NA, Taddei-Peters WC, Cascino TM, Richards B, Khalatbari S, Jeffries N, Stevenson LW, Mann D, Aaronson KD, Stewart GC. REVIVAL Investigators. INTERMACS profiles and outcomes of ambulatory advanced heart failure patients: a report from the REVIVAL Registry. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39:16–26.
385. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EAM, Zuckermann A. International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35:1–23.
386. Baumwol J. I need help–a mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36:593–594.
387. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, Heinzel FR, Lyon AR, Manstein DJ, Metzger J, Papp Z, Tocchetti CG, Yilmaz MB, Anker SD, Balligand JL, Bauersachs J, Brutsaert D, Carrier L, Chlopicki S, Cleland JG, de Boer RA, Dietl A, Fischmeister R, Harjola VP, Heymans S, Hilfiker-Kleiner D, Holzmeister J, de Keulenaer G, Limongelli G, Linke WA, Lund LH, Masip J, Metra M, Mueller C, Pieske B, Ponikowski P, Ristic A, Ruschitzka F, Seferovic PM, Skouri H, Zimmermann WH, Mebazaa A. Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J.* 2019;40:3626–3644.
388. Ahmad T, Miller PE, McCullough M, Desai NR, Riello R, Psotka M, Bohm M, Allen LA, Teerlink JR, Rosano GMC, Lindenfeld J. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure?. Lessons from prior inotrope trials. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1064–1078.
389. Comin-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, Delgado J, Garcia Pinilla JM, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Sionis A, Blasco T, Pascual-Figal D, Gonzalez-Vilchez F, Lambert-Rodriguez JL, Grau M, Bruguera J. LION-HEART Study Investigators. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1128–1136.
390. Nizamic T, Murad MH, Allen LA, McIlvennan CK, Wordingham SE, Matlock DD, Dunlay SM. Ambulatory inotrope infusions in advanced heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail.* 2018;6:757–767.
391. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, Redfield MM, Deswal A, Rouleau JL, LeWinter MM, Ofili EO, Stevenson LW, Semigran MJ, Felker GM, Chen HH, Hernandez AF, Anstrom KJ, McNulty SE, Velazquez EJ, Ibarra JC, Mascette AM, Braunwald E. Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2296–2304.
392. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, Anderson AS, Schollmeyer MP, Sobotka PA. UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:675–683.
393. Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:595–602.
394. Barge-Caballero E, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Lambert-Rodriguez JL, Gonzalez-Costello J, Segovia-Cubero J, Castel-Lavilla MA, Delgado-Jimenez J, Garrido-Bravo IP, Rangel-Sousa D, Martinez-Selles M, De la Fuente-Galan L, Rabago-AracilJuan- G, Sanz-Julve M, Hervas-Sotomayor D, Mirabet-Perez S, Muniz J, Crespo-Leiro MG. Clinical outcomes of temporary mechanical circulatory support as a direct bridge to heart transplantation: a nationwide Spanish registry. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:178–186.
395. Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, Combes A, Farber G, Hannan MM, Kukucka M, de Jonge N, Loforte A, Lund LH, Mohacsi P, Morshuis M, Netuka I, Ozbaran M, Pappalardo F, Scandroglio AM, Schweiger M, Tsui S, Zimpfer D, Gustafsson F. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;56:230–270.
396. Rogers JG, Butler J, Lansman SL, Gass A, Portner PM, Pasque MK, Pierson RN. INTrEPID Investigators. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTrEPID Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:741–747.
397. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatooles AJ, Delgado RM, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH. HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med.* 2009;361:2241–2251.
398. Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, Gonzalez-Stawinski G, John R, Jorde U, Russell SD, Conte JV, Aaronson KD, McGee ECJ., Cotts WG, DeNofrio D, Pham DT, Farrar DJ, Pagani FD. Results of the post-U.S. Food and Drug Administration-approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation: a prospective study using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1890–1898.
399. Rogers JG, Pagani FD, Tatooles AJ, Bhat G, Slaughter MS, Birks EJ, Boyce SW, Najjar SS, Jeevanandam V, Anderson AS, Gregoric ID, Mallidi H, Leadley K, Aaronson KD,

Frazier OH, Milano CA. Intrapericardial left ventricular assist device for advanced heart failure. *N Engl J Med.* 2017;376:451–460.
400. Truby LK, Farr MA, Garan AR, Givens R, Restaino SW, Latif F, Takayama H, Naka Y, Takeda K, Topkara VK. Impact of bridge to transplantation with continuous-flow left ventricular assist devices on posttransplantation mortality. *Circulation.* 2019;140:459–469.
401. Goldstein DJ, Naka Y, Horstmanshof D, Ravichandran AK, Schroder J, Ransom J, Itoh A, Uriel N, Cleveland JCJ., Raval NY, Cogswell R, Suarez EE, Lowes BD, Kim G, Bonde P, Sheikh FH, Sood P, Farrar DJ, Mehra MR. Association of clinical outcomes with left ventricular assist device use by bridge to transplant or destination therapy intent: the Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3 (MOMENTUM 3) Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5:411–419.
402. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JCJ., Yuzefpolskaya M, Salerno CT, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Hutchins SW, Ransom J, Ewald GA, Itoh A, Raval NY, Silvestry SC, Cogswell R, John R, Bhimaraj A, Bruckner BA, Lowes BD, Um JY, Jeevanandam V, Sayer G, Mangi AA, Molina EJ, Sheikh F, Aaronson K, Pagani FD, Cotts WG, Tatooles AJ, Babu A, Chomsky D, Katz JN, Tessmann PB, Dean D, Krishnamoorthy A, Chuang J, Topuria I, Sood P, Goldstein DJ. MOMENTUM 3 Investigators. A fully magnetically levitated left ventricular assist device – final report. *N Engl J Med.* 2019;380:1618–1627.
403. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:1495–1504.
404. Theochari CA, Michalopoulos G, Oikonomou EK, Giannopoulos S, Doulamis IP, Villela MA, Kokkinidis DG. Heart transplantation versus left ventricular assist devices as destination therapy or bridge to transplantation for 1-year mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7:3–11.
405. Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, Cleveland JCJ., Yuzefpolskaya M, Salerno C, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Ewald GA, Itoh A, Dean D, Krishnamoorthy A, Cotts WG, Tatooles AJ, Jorde UP, Bruckner BA, Estep JD, Jeevanandam V, Sayer G, Horstmanshof D, Long JW, Gulati S, Skipper ER, O'Connell JB, Heatley G, Sood P, Naka Y. MOMENTUM 3 Investigators. Two-year outcomes with a magnetically levitated cardiac pump in heart failure. *N Engl J Med.* 2018;378:1386–1395.
406. Zimpfer D, Gustafsson F, Potapov E, Pya Y, Schmitto J, Berchtold-Herz M, Morshuis M, Shaw SM, Saeed D, Lavee J, Heatley G, Gazzola C, Garbade J. Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular assist device: results from the ELEVATE Registry. *Eur Heart J.* 2020;41:3801–3809.
407. Estep JD, Starling RC, Horstmanshof DA, Milano CA, Selzman CH, Shah KB, Loebe M, Moazami N, Long JW, Stehlik J, Kasirajan V, Haas DC, O'Connell JB, Boyle AJ, Farrar DJ, Rogers JG. ROADMAP Study Investigators. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: results from the ROADMAP study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1747–1761.
408. Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA, Milano CA, Stehlik J, Shah KB, Bruckner BA, Lee S, Long JW, Selzman CH, Kasirajan V, Haas DC, Boyle AJ, Chuang J, Farrar DJ, Rogers JG. ROADMAP Study Investigators. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: the ROADMAP study 2-year results. *JACC Heart Fail.* 2017;5:518–527.
409. Slaughter MS, Pagani FD, McGee EC, Birks EJ, Cotts WG, Gregoric I, Howard Frazier O, Icenogle T, Najjar SS, Boyce SW, Acker MA, John R, Hathaway DR, Najarian KB, Aaronson KD. HeartWare Bridge to Transplant ADVANCE Trial Investigators. HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:675–683.
410. Karason K, Lund LH, Dalen M, Bjorklund E, Grinnemo K, Braun O, Nilsson J, van der Wal H, Holm J, Hubbert L, Lindmark K, Szabo B, Holmberg E, Dellgren G. SweVAD Investigators. Randomized trial of a left ventricular assist device as destination therapy versus guideline-directed medical therapy in patients with advanced heart failure. Rationale and design of the SWEdish evaluation of left Ventricular Assist Device (SweVAD) trial. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:739–750.
411. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes DJ., Hsich E, Meiser B, Potena L, Robinson A, Rossano JW, Sadavarte A, Singh TP, Zuckermann A, Stehlik J. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report–2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38:1056–1066.
412. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Yusen RD, Stehlik J. International Society for H, Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth official adult heart transplant report–2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:951–964.
413. Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA, Breen E, Cleveland J, Johnson MR, Panjrath GS, Patel JK, Starling RC, Bozkurt B. ACC Heart Failure and Transplant Member Section and Leadership Council. Evaluation for heart transplantation and LVAD implantation: JACC Council perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:1471–1487.
414. Bernhardt AM, Schloglhofer T, Lauenroth V, Mueller F, Mueller M, Schoede A, Klopsch C. Driveline Expert STagINg and carE DESTINE study group, a Ventricular Assist Device Driveline Infection StudyGroup. Prevention and early treatment of driveline infections in ventricular assist device patients – the DESTINE staging proposal and the first standard of care protocol. *J Crit Care.* 2020;56:106–112.
415. DeFilippis EM, Breathett K, Donald EM, Nakagawa S, Takeda K, Takayama H, Truby LK, Sayer G, Colombo PC, Yuzefpolskaya M, Uriel N, Farr MA, Topkara VK. Psychosocial risk and its association with outcomes in continuous-flow left ventricular assist device patients. *Circ Heart Fail.* 2020;13:e006910.
416. Jaarsma T, Hill L, Bayes-Genis A, La Rocca HB, Castiello T, Celutkiene J, Marques-Sule E, Plymen CM, Piper SE, Riegel B, Rutten FH, Ben Gal T, Bauersachs J, Coats AJS, Chioncel O, Lopatin Y, Lund LH, Lainscak M, Moura B, Mullens W, Piepoli MF, Rosano G, Seferovic P, Stromberg A. Self-care of heart failure patients: practical management recommendations from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:157–174.
417. Jorde UP, Kushwaha SS, Tatooles AJ, Naka Y, Bhat G, Long JW, Horstmanshof DA, Kormos RL, Teuteberg JJ, Slaughter MS, Birks EJ, Farrar DJ, Park SJ. HeartMate II Clinical Investigators. Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1751–1757.
418. Sahlollbey N, Lee CKS, Shirin A, Joseph P. The impact of palliative care on clinical and patient-centred outcomes in patients with advanced heart failure: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2340–2346.
419. Fendler TJ, Swetz KM, Allen LA. Team-based palliative and end-of-life care for heart failure. *Heart Fail Clin.* 2015;11:479–498.
420. Brannstrom M, Boman K. Effects of person-centred and integrated chronic heart failure and palliative home care. PREFER: a randomized controlled study. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:1142–1151.
421. O'Donnell AE, Schaefer KG, Stevenson LW, DeVoe K, Walsh K, Mehra MR, Desai AS. Social worker-aided palliative care intervention in high-risk patients with Heart Failure (SWAP-HF): a pilot randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2018;3:516–519.
422. Johnson MJ, McDonagh TA, Harkness A, McKay SE, Dargie HJ. Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure–a pilot study. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:753–756.
423. Oxberry SG, Bland JM, Clark AL, Cleland JG, Johnson MJ. Repeat dose opioids may be effective for breathlessness in chronic heart failure if given for long enough. *J Palliat Med.* 2013;16:250–255.
424. Blinderman CD, Billings JA. Comfort care for patients dying in the hospital. *N Engl J Med.* 2015;373:2549–2561.
425. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L. EuroHeart Survey Investigators. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006;27:2725–2736.
426. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Seferovic PM, Anker SD, Ferrari R, Ruschitzka F, Lopez-Fernandez S, Miani D, Filippatos G, Maggioni AP. ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1242–1254.
427. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola VP, Rosano G, Laroche C, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Lainscak M, Ponikowski P, Filippatos G, Ruschitzka F, Seferovic P, Coats AJS, Lund LH. ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes: insights from the ESC-EORP-HFA heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1338–1352.
428. Miro O, Garcia Sarasola A, Fuenzalida C, Calderon S, Jacob J, Aguirre A, Wu DM, Rizzi MA, Malchair P, Haro A, Herrera S, Gil V, Martin-Sanchez FJ, Llorens P, Herrero Puente P, Bueno H, Dominguez Rodriguez A, Muller CE, Mebazaa A, Chioncel O, Alquezar-Arbe A. ICA-SEMES Research Group. Departments involved during the first episode of acute heart failure and subsequent emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1231–1244.
429. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Swedberg K, Young JB, Michelson EL, Pfeffer MA. Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2007;116:1482–1487.
430. Tomasoni D, Lombardi CM, Sbolli M, Cotter G, Metra M. Acute heart failure: more questions than answers. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63:599–606.
431. Butt JH, Fosbol EL, Gerds TA, Andersson C, McMurray JJV, Petrie MC, Gustafsson F, Madelaire C, Kristensen SL, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Kober L, Schou M. Readmission and death in patients admitted with new-onset versus worsening of chronic heart failure: insights from a nationwide cohort. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1777–1785.
432. Javaloyes P, Miro O, Gil V, Martin-Sanchez FJ, Jacob J, Herrero P, Takagi K, Alquezar-Arbe A, Lopez Diez MP, Martin E, Bibiano C, Escoda R, Gil C, Fuentes M, Llopis Garcia G, Alvarez Perez JM, Jerez A, Tost J, Llauger L, Romero R, Garrido JM, Rodriguez-Adrada E, Sanchez C, Rossello X, Parissis J, Mebazaa A, Chioncel O, Llorens P. ICA-SEMES Research Group. Clinical phenotypes of acute heart failure based on signs and symptoms of perfusion and congestion at emergency department presentation and their relationship with patient management and outcomes. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1353–1365.
433. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled

analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006;27:330–337.
434. Januzzi JLJ., Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD, Nagurney JT, Nowak RM, Pang PS, Patel D, Peacock WF, Rivers EJ, Walters EL, Gaggin HK. ICON-RELOADED Investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the emergency department: the ICON-RELOADED study. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1191–1200.
435. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2062–2076.
436. Harjola VP, Parissis J, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Bueno H, Celutkiene J, Chioncel O, Coats AJS, Collins SP, de Boer RA, Filippatos G, Gayat E, Hill L, Laine M, Lassus J, Lommi J, Masip J, Mebazaa A, Metra M, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Peacock WF, Pentikainen M, Piepoli MF, Polyzogopoulou E, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sionis A, Teerlink JR, Thum T, Varpula M, Weinstein JM, Yilmaz MB. Acute coronary syndromes and acute heart failure: a diagnostic dilemma and high-risk combination. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1298–1314.
437. Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Chioncel O, Collins SP, Doehner W, Filippatos GS, Flammer AJ, Fuhrmann V, Lainscak M, Lassus J, Legrand M, Masip J, Mueller C, Papp Z, Parissis J, Platz E, Rudiger A, Ruschitzka F, Schafer A, Seferovic PM, Skouri H, Yilmaz MB, Mebazaa A. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2017;19:821–836.
438. Harjola VP, Parissis J, Brunner-La Rocca HP, Celutkiene J, Chioncel O, Collins SP, De Backer D, Filippatos GS, Gayat E, Hill L, Lainscak M, Lassus J, Masip J, Mebazaa A, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Nieminen MS, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic PM, Sionis A, Vieillard-Baron A, Weinstein JM, de Boer RA, Crespo-Leiro MG, Piepoli M, Riley JP. Comprehensive in-hospital monitoring in acute heart failure: applications for clinical practice and future directions for research. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1081–1099.
439. Ter Maaten JM, Damman K, Hanberg JS, Givertz MM, Metra M, O'Connor CM, Teerlink JR, Ponikowski P, Cotter G, Davison B, Cleland JG, Bloomfield DM, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Testani JM. Hypochloremia, diuretic resistance, and outcome in patients with acute heart failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9.
440. Nunez J, Llacer P, Garcia-Blas S, Bonanad C, Ventura S, Nunez JM, Sanchez R, Facila L, de la Espriella R, Vaquer JM, Cordero A, Roque M, Chamorro C, Bodi V, Valero E, Santas E, Moreno MDC, Minana G, Carratala A, Rodriguez E, Mollar A, Palau P, Bosch MJ, Bertomeu-Gonzalez V, Lupon J, Navarro J, Chorro FJ, Gorriz JL, Sanchis J, Voors AA, Bayes-Genis A. CA125-guided diuretic treatment versus usual care in patients with acute heart failure and renal dysfunction. *Am J Med.* 2020;133:370–380e374.
441. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, Seronde MF, Kivikko M, Laribi S, Paugam-Burtz C, Cai D, Pohjanjousi P, Laterre PF, Deye N, Poder P, Cohen-Solal A, Mebazaa A. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34:742–749.
442. Mockel M, de Boer RA, Slagman AC, von Haehling S, Schou M, Vollert JO, Wiemer JC, Ebmeyer S, Mart_ın-S_anchez FJ, Maisel AS, Giannitsis E. Improve Management of acute heart failure with ProcAlCiTonin in EUrope: results of the randomized clinical trial IMPACT EU Biomarkers in Cardiology (BIC) 18. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:267–275.
443. Masip J, De Mendoza D, Planas K, Paez J, Sanchez B, Cancio B. Peripheral venous blood gases and pulse-oximetry in acute cardiogenic pulmonary oedema. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2012;1:275–280.
444. Masip J, Gaya M, Paez J, Betbese A, Vecilla F, Manresa R, Ruiz P. Pulse oximetry in the diagnosis of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012;65:879–884.
445. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie MR, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Garcia MA, Dickstein K, Albuquerque A, Conthe P, Crespo-Leiro M, Ferrari R, Follath F, Gavazzi A, Janssens U, Komajda M, Morais J, Moreno R, Singer M, Singh S, Tendera M, Thygesen K. ESC Committe for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:384–416.
446. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, Stevenson LW. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:797–804.
447. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, Dickstein K, Drazner MH, Fonarow GC, Jaarsma T, Jondeau G, Sendon JL, Mebazaa A, Metra M, Nieminen M, Pang PS, Seferovic P, Stevenson LW, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Anker SD, Rhodes A, McMurray JJ, Filippatos G. European Society of Cardiology, European Society of Intensive Care Medicine. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:423–433.
448. Masip J, Peacock WF, Price S, Cullen L, Martin-Sanchez FJ, Seferovic P, Maisel AS, Miro O, Filippatos G, Vrints C, Christ M, Cowie M, Platz E, McMurray J, DiSomma S, Zeymer U, Bueno H, Gale CP, Lettino M, Tavares M, Ruschitzka F, Mebazaa A, Harjola VP, Mueller C. Acute Heart Failure Study Group of the Acute Cardiovascular Care Association and the Committee on Acute Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *Eur Heart J.* 2018;39:17–25.
449. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkiene J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, Crespo-Leiro MG, Falk V, Filippatos G, Gibbs S, Leite-Moreira A, Lassus J, Masip J, Mueller C, Mullens W, Naeije R, Nordegraaf AV, Parissis J, Riley JP, Ristic A, Rosano G, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sztrymf B, Vieillard-Baron A, Yilmaz MB, Konstantinides S. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:226–241.
450. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, Harjola VP, Antohi EL, Arrigo M, Gal TB, Celutkiene J, Collins SP, DeBacker D, Iliescu VA, Jankowska E, Jaarsma T, Keramida K, Lainscak M, Lund LH, Lyon AR, Masip J, Metra M, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Nikolaou M, Piepoli M, Price S, Rosano G, Vieillard-Baron A, Weinstein JM, Anker SD, Filippatos G, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic P. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1315–1341.
451. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, Zeymer U, Desch S. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J.* 2019;40:2671–2683.
452. Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, Hollinger A, Katz JN, Landoni G, Hajjar LA, Lassus J, Lebreton G, Montalescot G, Park JJ, Price S, Sionis A, Yannopolos D, Harjola VP, Levy B, Thiele H. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med.* 2018;44:760–773.
453. Zymlinski R, Biegus J, Sokolski M, Siwolowski P, Nawrocka-Millward S, Todd J, Jankowska EA, Banasiak W, Cotter G, Cleland JG, Ponikowski P. Increased blood lactate is prevalent and identifies poor prognosis in patients with acute heart failure without overt peripheral hypoperfusion. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1011–1018.
454. Menon V, Slater JN, White HD, Sleeper LA, Cocke T, Hochman JS. Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *Am J Med.* 2000;108:374–380.
455. Harjola P, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Escalada X, Freund Y, Penaloza A, Christ M, Cone DC, Laribi S, Kuisma M, Tarvasmaki T, Harjola VP. EMS-AHF Study Group. Pre-hospital management protocols and perceived difficulty in diagnosing acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7:289–296.
456. Takahashi M, Kohsaka S, Miyata H, Yoshikawa T, Takagi A, Harada K, Miyamoto T, Sakai T, Nagao K, Sato N, Takayama M. Tokyo CCU Network Council. Association between prehospital time interval and short-term outcome in acute heart failure patients. *J Card Fail.* 2011;17:742–747.
457. Park JH, Balmain S, Berry C, Morton JJ, McMurray JJ. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart.* 2010;96:533–538.
458. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J. 3CPO Trialists Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med.* 2008;359:142–151.
459. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, Chen YW, He QY, Metaanalysis:. noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med.* 2010;152:590–600.
460. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM. Network NHFCR. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364:797–805.
461. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:1178–1195.
462. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SG, Tang WH, Testani JM. Relevance of changes in serum creatinine during a heart failure trial of decongestive strategies: insights from the DOSE trial. *J Card Fail.* 2016;22:753–760.
463. Damman K, Kjekshus J, Wikstrand J, Cleland JG, Komajda M, Wedel H, Waagstein F, McMurray JJ. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:328–336.
464. Ter Maaten JM, Martens P, Damman K, Dickstein K, Ponikowski P, Lang CC, Ng LL, Anker SD, Samani NJ, Filippatos G, Cleland JG, Zannad F, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, Metra M, Voors AA, Mullens W. Higher doses of loop diuretics limit uptitration of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2020;109:1048–1059.
465. Cubbon RM, Woolston A, Adams B, Gale CP, Gilthorpe MS, Baxter PD, Kearney LC, Mercer B, Rajwani A, Batin PD, Kahn M, Sapsford RJ, Witte KK, Kearney MT. Prospective development and validation of a model to predict heart failure hospitalisation. *Heart.* 2014;100:923–929.
466. Kapelios CJ, Laroche C, Crespo-Leiro MG, Anker SD, Coats AJS, Diaz-Molina B, Filippatos G, Lainscak M, Maggioni AP, McDonagh T, Mebazaa A, Metra M, Moura B, Mullens W, Piepoli MF, Rosano GMC, Ruschitzka F, Seferovic PM, Lund LH.

Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group. Association between loop diuretic dose changes and outcomes in chronic heart failure: observations from the ESC-EORP heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1424–1437.

467. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, deFilippi C, Harjola VP, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray J, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:544–558.
468. Damman K, Ter Maaten JM, Coster JE, Krikken JA, van Deursen VM, Krijnen HK, Hofman M, Nieuwland W, van Veldhuisen DJ, Voors AA, van der Meer P. Clinical importance of urinary sodium excretion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1438–1447.
469. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Martens P, Tartaglia K, Theunissen E, Bruckers L, Droogne W, Troisfontaines P, Damman K, Lassus J, Mebazaa A, Filippatos G, Ruschitzka F, Dupont M. Rationale and design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1591–1600.
470. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic strategies for loop diuretic resistance in acute heart failure: the 3T trial. *JACC Heart Fail.* 2020;8:157–168.
471. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J.* 2015;36:1437–1444.
472. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, Maggioni AP, Cook T, Swedberg K, Burnett Jr JC, Grinfeld L, Udelson JE, Zannad F, Gheorghiade M. EVEREST Trial Investigators. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J.* 2013;34:835–843.
473. Faselis C, Arundel C, Patel S, Lam PH, Gottlieb SS, Zile MR, Deedwania P, Filippatos G, Sheriff HM, Zeng Q, Morgan CJ, Wopperer S, Nguyen T, Allman RM, Fonarow GC, Ahmed A. Loop diuretic prescription and 30-day outcomes in older patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:669–679.
474. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Moshkovitz Y, Milovanov O, Polak R, Blatt A, Simovitz A, Shaham O, Faigenberg Z, Metzger M, Stav D, Yogev R, Golik A, Krakover R, Vered Z, Cotter G. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:832–837.
475. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287:1531–1540.
476. Cotter G, Metzkor E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, Shaham O, Marghitay D, Koren M, Blatt A, Moshkovitz Y, Zaidenstein R, Golik A. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet.* 1998;351:389–393.
477. Levy P, Compton S, Welch R, Delgado G, Jennett A, Penugonda N, Dunne R, Zalenski R. Treatment of severe decompensated heart failure with high-dose intravenous nitroglycerin: a feasibility and outcome analysis. *Ann Emerg Med.* 2007;50:144–152.
478. Mebazaa A, Motiejunaite J, Gayat E, Crespo-Leiro MG, Lund LH, Maggioni AP, Chioncel O, Akiyama E, Harjola VP, Seferovic P, Laroche C, Julve MS, Roig E, Ruschitzka F, Filippatos G. ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Long-term safety of intravenous cardiovascular agents in acute heart failure: results from the European Society of Cardiology heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:332–341.
479. Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, Maeder MT, Walter J, Shrestha S, Gualandro DM, de Oliveira Junior MT, Sabti Z, Muller B, Noveanu M, Socrates T, Ziller R, Bayes-Genis A, Sionis A, Simon P, Michou E, Gujer S, Gori T, Wenzel P, Pfister O, Conen D, Kapos I, Kobza R, Rickli H, Breidthardt T, Munzel T, Erne P, Mueller C, Investigators G, Mueller C, Erne P, Muller B, Rickli H, Maeder M, Tavares de Oliveira Jr M, Munzel T, Bayes-Genis A, Sionis A, Goudev A, Dimov B, Hartwiger S, Arenja N, Glatz B, Herr N, Isenrich R, Mosimann T, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Puelacher C, Freese M, Vogele J, Meissner K, Martin J, Strebel I, Wussler D, Schumacher C, Osswald S, Vogt F, Hilti J, Barata S, Schneider D, Schwarz J, Fitze B, Hartwiger S, Arenja N, Glatz B, Herr N, Isenrich R, Mosimann T, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Puelacher C, Freese M, Vogele J, Meissner K, Martin J, Strebel I, Wussler D, Schumacher C, Osswald S, Vogt F, Hilti J, Barata S, Schneider D, Schwarz J, Fitze B, Arenja N, Rentsch K, Bossa A, Jallad S, Soeiro A, Georgiev D, Jansen T, Gebel G, Bossard M, Christ M. Effect of a strategy of comprehensive vasodilation vs usual care on mortality and heart failure rehospitalization among patients with acute heart failure: the GALACTIC randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;322:2292–2302.
480. Freund Y, Cachanado M, Delannoy Q, Laribi S, Yordanov Y, Gorlicki J, Chouihed T, Feral-Pierssens AL, Truchot J, Desmettre T, Occelli C, Bobbia X, Khellaf M, Ganansia O, Bokobza J, Balen F, Beaune S, Bloom B, Simon T, Mebazaa A. Effect of an emergency department care bundle on 30-day hospital discharge and survival among elderly patients with acute heart failure: the ELISABETH randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324:1948–1956.
481. Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB, Mills RM, Thomas JD, Tuzcu EM, Hammer D, Nissen SE, Francis GS. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2003;348:1756–1763.
482. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R, Padley RJ, Huang B, Cohen-Solal A. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:304–311.
483. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Muneretto C, Robertson AD, Bristow MR, Dei Cas L. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1248–1258.
484. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, Padley RJ, Thakkar R, Delgado-Herrera L, Salon J, Garratt C, Huang B, Sarapohja T. REVIVE Heart Failure Study Group. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1:103–111.
485. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL. SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010;362:779–789.
486. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, Morichau-Beauchant T, Leone M, Frederique G, Quenot JP, Kimmoun A, Cariou A, Lassus J, Harjola VP, Meziani F, Louis G, Rossignol P, Duarte K, Girerd N, Mebazaa A, Vignon P. Collaborators. Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:173–182.
487. Leopold V, Gayat E, Pirracchio R, Spinar J, Parenica J, Tarvasmaki T, Lassus J, Harjola VP, Champion S, Zannad F, Valente S, Urban P, Chua HR, Bellomo R, Popovic B, Ouweneel DM, Henriques JPS, Simonis G, Levy B, Kimmoun A, Gaudard P, Basir MB, Markota A, Adler C, Reuter H, Mebazaa A, Chouihed T. Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med.* 2018;44:847–856.
488. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J.* 2008;25:205–209.
489. Gil V, Dominguez-Rodriguez A, Masip J, Peacock WF, Miro O. Morphine use in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema and its effects on patient outcome: a systematic review. *Curr Heart Fail Rep.* 2019;16:81–88.
490. Miro O, Gil V, Martin-Sanchez FJ, Herrero-Puente P, Jacob J, Mebazaa A, Harjola VP, Rios J, Hollander JE, Peacock WF, Llorens P. ICA-SEMES Research Group. Morphine use in the ED and outcomes of patients with acute heart failure: a propensity score-matching analysis based on the EAHFE registry. *Chest.* 2017;152:821–832.
491. Caspi O, Naami R, Halfin E, Aronson D. Adverse dose-dependent effects of morphine therapy in acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2019;293:131–136.
492. Sethi NJ, Nielsen EE, Safi S, Feinberg J, Gluud C, Jakobsen JC. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *PLoS One.* 2018;13:e0193924.
493. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1944–1951.
494. Tebbe U, Schellong SM, Haas S, Gerlach HE, Abletshauser C, Sieder C, Bramlage P, Riess H. Certoparin versus unfractionated heparin to prevent venous thromboembolic events in patients hospitalized because of heart failure: a subgroup analysis of the randomized, controlled CERTIFY study. *Am Heart J.* 2011;161:322–328.
495. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med.* 2007;146:278–288.
496. Seferovic PM, Piepoli MF, Lopatin Y, Jankowska E, Polovina M, Anguita-Sanchez M, Stork S, Lainscak M, Milicic D, Milinkovic I, Filippatos G, Coats AJS. Heart Failure Association Board of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology quality of care centres programme: design and accreditation document. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:763–774.
497. Tehrani BN, Truesdell AG, Sherwood MW, Desai S, Tran HA, Epps KC, Singh R, Psotka M, Shah P, Cooper LB, Rosner C, Raja A, Barnett SD, Saulino P, deFilippi CR, Gurbel PA, Murphy CE, O'Connor CM. Standardized team-based care for cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1659–1669.
498. Basir MB, Kapur NK, Patel K, Salam MA, Schreiber T, Kaki A, Hanson I, Almany S, Timmis S, Dixon S, Kolski B, Todd J, Senter S, Marso S, Lasorda D, Wilkins C, Lalonde T, Attallah A, Larkin T, Dupont A, Marshall J, Patel N, Overly T, Green M, Tehrani B, Truesdell AG, Sharma R, Akhtar Y, McRae T, O'Neill B, Finley J, Rahman A, Foster M, Askari R, Goldsweig A, Martin S, Bharadwaj A, Khuddus M, Caputo C, Korpas D, Cawich I, McAllister D, Blank N, Alraies MC, Fisher R, Khandelwal A, Alaswad K, Lemor A, Johnson T, Hacala M, O'Neill WW. National Cardiogenic Shock Initiative Investigators. Improved outcomes associated with the use of shock protocols: updates from the National Cardiogenic Shock Initiative. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;93:1173–1183.
499. Tehrani BN, Truesdell AG, Psotka MA, Rosner C, Singh R, Sinha SS, Damluji AA, Batchelor WB. A standardized and comprehensive approach to the management of cardiogenic shock. *JACC Heart Fail.* 2020;8:879–891.
500. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K. IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2012;367:1287–1296.
501. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R,

Lauer B, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Werdan K, Schuler G. Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet.* 2013;382:1638–1645.
502. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, Neumann FJ, Hausleiter J, Abdel-Wahab M, Meyer-Saraei R, Fuernau G, Eitel I, Hambrecht R, Bohm M, Werdan K, Felix SB, Hennersdorf M, Schneider S, Ouarrak T, Desch S, de Waha-Thiele S. IABPSHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon pump in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: long-term 6-year outcome of the randomized IABP-SHOCK II Trial. *Circulation.* 2019;139:395–403.
503. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, Frohlich G, Bott-Flugel L, Byrne R, Dirschinger J, Kastrati A, Schomig A. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1584–1588.
504. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJ, Vis MM, Wykrzykowska JJ, Koch KT, Baan J, de Winter RJ, Piek JJ, Lagrand WK, de Mol BA, Tijssen JG, Henriques JP. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:278–287.
505. Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, Werner N, Sinning JM, Pappalardo F, Pieri M, Skurk C, Lauten A, Landmesser U, Westenfeld R, Horn P, Pauschinger M, Eckner D, Twerenbold R, Nordbeck P, Salinger T, Abel P, Empen K, Busch MC, Felix SB, Sieweke JT, Moller JE, Pareek N, Hill J, MacCarthy P, Bergmann MW, Henriques JPS, Mobius-Winkler S, Schulze PC, Ouarrak T, Zeymer U, Schneider S, Blankenberg S, Thiele H, Schafer A, Westermann D. Impella support for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation.* 2019;139:1249–1258.
506. Dhruva SS, Ross JS, Mortazavi BJ, Hurley NC, Krumholz HM, Curtis JP, Berkowitz A, Masoudi FA, Messenger JC, Parzynski CS, Ngufor C, Girotra S, Amin AP, Shah ND, Desai NR. Association of use of an intravascular microaxial left ventricular assist device vs intra-aortic balloon pump with in-hospital mortality and major bleeding among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA.* 2020;323:734–745.
507. Kar B, Gregoric ID, Basra SS, Idelchik GM, Loyalka P. The percutaneous ventricular assist device in severe refractory cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:688–696.
508. Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, Sjauw KD, Engstrom AE, Lagrand WK, Cherpanath TGV, Driessen AHG, de Mol B, Henriques JPS. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2016;42:1922–1934.
509. Combes A, Price S, Slutsky AS, Brodie D. Temporary circulatory support for cardiogenic shock. *Lancet.* 2020;396:199–212.
510. Pappalardo F, Schulte C, Pieri M, Schrage B, Contri R, Soeffker G, Greco T, Lembo R, Mullerleile K, Colombo A, Sydow K, De Bonis M, Wagner F, Reichenspurner H, Blankenberg S, Zangrillo A, Westermann D. Concomitant implantation of Impella((R)) on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:404–412.
511. Anderson MB, Goldstein J, Milano C, Morris LD, Kormos RL, Bhama J, Kapur NK, Bansal A, Garcia J, Baker JN, Silvestry S, Holman WL, Douglas PS, O'Neill W. Benefits of a novel percutaneous ventricular assist device for right heart failure: the prospective RECOVER RIGHT study of the Impella RP device. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:1549–1560.
512. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozdz J, Fabien V, Filippatos G, Gohring UM, Keren A, Khintibidze I, Kragten H, Martinez FA, Metra M, Milicic D, Nicolau JC, Ohlsson M, Parkhomenko A, Pascual-Figal DA, Ruschitzka F, Sim D, Skouri H, van der Meer P, Lewis BS, Comin-Colet J, von Haehling S, Cohen-Solal A, Danchin N, Doehner W, Dargie HJ, Motro M, Butler J, Friede T, Jensen KH, Pocock S, Jankowska EA. AFFIRMAHF Investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020;396: 1895–1904.
513. Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, Fonarow GC, Butler J. Initiation, continuation, switching, and withdrawal of heart failure medical therapies during hospitalization. *JACC Heart Fail.* 2019;7:1–12.
514. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM, Duval S. Effects of beta-blocker withdrawal in acute decompensated heart failure: a systematic review and metaanalysis. *JACC Heart Fail.* 2015;3:647–653.
515. Metra M, Gheorghiade M, Bonow RO, Dei Cas L. Postdischarge assessment after a heart failure hospitalization: the next step forward. *Circulation.* 2010;122:1782–1785.
516. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghiade M. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:220–229.
517. Lee KK, Yang J, Hernandez AF, Steimle AE, Go AS. Post-discharge Follow-up characteristics associated with 30-day readmission after heart failure hospitalization. *Med Care.* 2016;54:365–372.
518. Edmonston DL, Wu J, Matsouaka RA, Yancy C, Heidenreich P, Pina IL, Hernandez A, Fonarow GC, DeVore AD. Association of post-discharge specialty outpatient visits with readmissions and mortality in high-risk heart failure patients. *Am Heart J.* 2019;212:101–112.
519. Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, Schilling RJ, Hunter RJ. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13:131–147.
520. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart failure and atrial fibrillation, like fire and fury. *JACC Heart Fail.* 2019;7:447–456.
521. Gorenek B, Halvorsen S, Kudaiberdieva G, Bueno H, Van Gelder IC, Lettino M, Marin F, Masip J, Mueller C, Okutucu S, Poess J, Potpara TS, Price S, Lip GYH. Atrial fibrillation in acute heart failure: a position statement from the Acute Cardiovascular Care Association and European *Heart Rhythm* Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020;9:348–357.
522. Slawik J, Adrian L, Hohl M, Lothschutz S, Laufs U, Bohm M. Irregular pacing of ventricular cardiomyocytes induces pro-fibrotic signalling involving paracrine effects of transforming growth factor beta and connective tissue growth factor. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:482–491.
523. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: vicious twins. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2217–2228.
524. Smit MD, Moes ML, Maass AH, Achekar ID, Van Geel PP, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:1030–1040.
525. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, Metra M, Torp-Pedersen C, Poole-Wilson P. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J.* 2005;26:1303–1308.
526. Mogensen UM, Jhund PS, Abraham WT, Desai AS, Dickstein K, Packer M, Rouleau JL, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Køber L, McMurray JJV. PARADIGM-HF and ATMOSPHERE Investigators and Committees. Type of atrial fibrillation and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2490–2500.
527. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, Hagemann A, Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation.* 2006;114:18–25.
528. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955–962.
529. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D. PROTECT AF Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-year follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Circulation.* 2013;127:720–729.
530. Holmes Jr DR, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1–12.
531. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJ. RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation?. An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace.* 2006;8:935–942.
532. Hess PL, Sheng S, Matsouaka R, DeVore AD, Heidenreich PA, Yancy CW, Bhatt DL, Allen LA, Peterson PN, Ho PM, Lewis WR, Hernandez AF, Fonarow GC, Piccini JP. Strict versus lenient versus poor rate control among patients with atrial fibrillation and heart failure (from the Get With The Guidelines – Heart Failure Program). *Am J Cardiol.* 2020;125:894–900.
533. Sartipy U, Savarese G, Dahlstrom U, Fu M, Lund LH. Association of heart rate with mortality in sinus rhythm and atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:471–479.
534. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet.* 2016;388:818–828.
535. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, Packer M, Coats AJS, Manzano L, Bohm M, van Veldhuisen DJ, Andersson B, Wedel H, von Lueder TG, Rigby AS, Hjalmarson A, Kjekshus J, Cleland JGF. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2885–2896.
536. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, Haynes S, Calvert MJ, Deeks JJ, Steeds RP, Strauss VY, Rahimi K, Camm AJ, Griffith M, Lip GYH, Townend JN, Kirchhof P. Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF) Team. Effect of digoxin vs bisoprolol for heart rate control in atrial fibrillation on patient-reported quality of life: the RATE-AF randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324:2497–2508.
537. Hofmann R, Steinwender C, Kammler J, Kypta A, Leisch F. Effects of a high dose intravenous bolus amiodarone in patients with atrial fibrillation and a rapid ventricular rate. *Int J Cardiol.* 2006;110:27–32.
538. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation.* 2000;101:1138–1144.
539. Lim KT, Davis MJ, Powell A, Arnolda L, Moulden K, Bulsara M, Weerasooriya R. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace.* 2007;9:498–505.
540. Gasparini M, Kloppe A, Lunati M, Anselme F, Landolina M, Martinez-Ferrer JB, Proclemer A, Morani G, Biffi M, Ricci R, Rordorf R, Mangoni L, Manotta L, Grammatico A, Leyva F, Boriani G. Atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy: positive impact on ventricular arrhythmias, implantable cardioverter-defibrillator therapies and hospitalizations. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1472–1481.
541. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT)

The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation.* 1998;98:2574–2579.
542. Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (A.D.E.G.). A multicentre, randomized trial on the benefit/risk profile of amiodarone, flecainide and propafenone in patients with cardiac disease and complex ventricular arrhythmias. *Eur Heart J.* 1992;13:1251–1258.
543. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanas F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsanyi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH. PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:2268–2276.
544. Chatterjee S, Ghosh J, Lichstein E, Aikat S, Mukherjee D. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with dronedarone in patients with atrial fibrillation or heart failure. *Am J Cardiol.* 2012;110:607–613.
545. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, Rigby AS, Houghton T, Kaye GC, Cleland JG. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study). *Heart.* 2009;95:924–930.
546. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2000;21:66–73.
547. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1834–1840.
548. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1825–1833.
549. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U. STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1690–1696.
550. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2667–2677.
551. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetsch T, van Gelder IC, Haase D, Haegeli LM, Hamann F, Heidbuchel H, Hindricks G, Kautzner J, Kuck KH, Mont L, Ng GA, Rekosz J, Schoen N, Schotten U, Suling A, Taggeselle J, Themistoclakis S, Vettorazzi E, Vardas P, Wegscheider K, Willems S, Crijns H, Breithardt G. EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383:1305–1316.
552. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bansch D. CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;378:417–427.
553. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberg YD, Jeffries N, Mitchell LB, Flaker GC, Pokushalov E, Romanov A, Bunch TJ, Noelker G, Ardashev A, Revishvili A, Wilber DJ, Cappato R, Kuck KH, Hindricks G, Davies DW, Kowey PR, Naccarelli GV, Reiffel JA, Piccini JP, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Lee KL. CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321:1261–1274.
554. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, Noseworthy PA, Poole JE, Bahnson TD, Lee KL, Mark DB. CABANA Investigators. Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure: results from the CABANA trial. *Circulation.* 2021;143:1377–1390.
555. Kuck KH, Merkely B, Zahn R, Arentz T, Seidl K, Schluter M, Tilz RR, Piorkowski C, Geller L, Kleemann T, Hindricks G. Catheter ablation versus best medical therapy in patients with persistent atrial fibrillation and congestive heart failure: the randomized AMICA trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12:e007731.
556. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, Reddy M, Jais P, Themistoclakis S, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Narducci ML, Schweikert R, Neuzil P, Sanchez J, Horton R, Beheiry S, Hongo R, Hao S, Rossillo A, Forleo G, Tondo C, Burkhardt JD, Haissaguerre M, Natale A. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1637–1644.
557. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, Daniels MR, Bahnson TD, Poole JE, Rosenberg Y, Lee KL, Packer DL. CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321:1275–1285.
558. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GY, Non-vitamin K. antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:1192–1200.
559. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Overvad TF, Lip GY. Stroke and thromboembolic event rates in atrial fibrillation according to different guideline treatment thresholds: a nationwide cohort study. *Sci Rep.* 2016;6:27410.
560. Latchamsetty R, Bogun F. Premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5:537–550.
561. Mondesert B, Khairy P, Schram G, Shohoudi A, Talajic M, Andrade JG, Dubuc M, Guerra PG, Macle L, Roy D, Dyrda K, Thibault B, Barrero M, Diaz A, Kouz S, McNicoll S, Nowakowska D, Rivard L. Impact of revascularization in patients with sustained ventricular arrhythmias, prior myocardial infarction, and preserved left ventricular ejection fraction. *Heart Rhythm.* 2016;13:1221–1227.
562. Yarlagadda RK, Iwai S, Stein KM, Markowitz SM, Shah BK, Cheung JW, Tan V, Lerman BB, Mittal S. Reversal of cardiomyopathy in patients with repetitive monomorphic ventricular ectopy originating from the right ventricular outflow tract. *Circulation.* 2005;112:1092–1097.
563. Berruezo A, Penela D, Jauregui B, Soto-Iglesias D, Aguinaga L, Ordonez A, Fernandez-Armenta J, Martinez M, Tercedor L, Bisbal F, Acosta J, Marti-Almor J, Acena M, Anguera I, Rossi L, Linhart M, Borras R, Doltra A, Sanchez P, Ortiz-Perez JT, Perea RJ, Prat-Gonzalez S, Teres C, Bosch X. Mortality and morbidity reduction after frequent premature ventricular complexes ablation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Europace.* 2019;21:1079–1087.
564. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, Aguinaga L, Leite LR, Al-Khatib SM, Anter E, Berruezo A, Callans DJ, Chung MK, Cuculich P, d'Avila A, Deal BJ, Della Bella P, Deneke T, Dickfeld TM, Hadid C, Haqqani HM, Kay GN, Latchamsetty R, Marchlinski F, Miller JM, Nogami A, Patel AR, Pathak RK, Saenz Morales LC, Santangeli P, Sapp JL, Sarkozy A, Soejima K, Stevenson WG, Tedrow UB, Tzou WS, Varma N, Zeppenfeld K. ESC Scientific Document Group. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Europace.* 2019;21:1143–1144.
565. Cho SW, Gwag HB, Hwang JK, Chun KJ, Park KM, On YK, Kim JS, Park SJ. Clinical features, predictors, and long-term prognosis of pacing-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:643–651.
566. Vijayaraman P, Herweg B, Ellenbogen KA, Gajek J. His-optimized cardiac resynchronization therapy to maximize electrical resynchronization: a feasibility study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12:e006934.
567. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, Durr B, Naperkowski A, Sun H, Oren JW, Dandamudi G, Vijayaraman P. Clinical outcomes of His bundle pacing compared to right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2319–2330.
568. Ziff OJ, Samra M, Howard JP, Bromage DI, Ruschitzka F, Francis DP, Kotecha D. Beta-blocker efficacy across different cardiovascular indications: an umbrella review and meta-analytic assessment. *BMC Med.* 2020;18:103.
569. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. BEAUTIFUL Investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J.* 2009;30:2337–2345.
570. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335:1107–1114.
571. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, Cintron G, Boden W, Baruch L, Rochin P, Loss L. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation.* 1997;96:856–863.
572. IONA.. Study, Group., Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised, trial. *Lancet.* 2002;359:1269–1275.
573. Kanamasa K, Hayashi T, Kimura A, Ikeda A, Ishikawa K. Long-term, continuous treatment with both oral and transdermal nitrates increases cardiac events in healed myocardial infarction patients. *Angiology.* 2002;53:399–408.
574. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, Buros JL, Chaitman BR, Morrow DA. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1510–1516.
575. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z, Trimetazidine:. a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart.* 2011;97:278–286.
576. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, Gebara O, Rossini P, Fini M, Volterrani M, Rosano GM. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2004;25:1814–1821.
577. Zhang L, Lu Y, Jiang H, Zhang L, Sun A, Zou Y, Ge J. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:913–922.
578. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation.* 1991;83:52–60.
579. Zannad F, Anker SD, Byra WM, Cleland JGF, Fu M, Gheorghiade M, Lam CSP, Mehra MR, Neaton JD, Nessel CC, Spiro TE, van Veldhuisen DJ, Greenberg B. COMMANDER HF Investigators.Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease. *J Med.* 2018;379:1332–1342.

580. Branch KR, Probstfield JL, Eikelboom JW, Bosch J, Maggioni AP, Cheng RK, Bhatt DL, Avezum A, Fox KAA, Connolly SJ, Shestakovska O, Yusuf S. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with heart failure and chronic coronary or peripheral artery disease. *Circulation.* 2019;140:529–537.
581. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL. STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2016;374:1511–1520.
582. Panza JA, Holly TA, Asch FM, She L, Pellikka PA, Velazquez EJ, Lee KL, Borges-Neto S, Farsky PS, Jones RH, Berman DS, Bonow RO. Inducible myocardial ischemia and outcomes in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1860–1870.
583. Cleland JG, Calvert M, Freemantle N, Arrow Y, Ball SG, Bonser RS, Chattopadhyay S, Norell MS, Pennell DJ, Senior R. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). *Eur J Heart Fail.* 2011;13:227–233.
584. Perera D, Clayton T, Petrie MC, Greenwood JP, O'Kane PD, Evans R, Sculpher M, McDonagh T, Gershlick A, de Belder M, Redwood S, Carr-White G, Marber M. REVIVED Investigators. Percutaneous revascularization for ischemic ventricular dysfunction: rationale and design of the REVIVED-BCIS2 trial: percutaneous coronary intervention for ischemic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 2018;6:517–526.
585. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Hannan EL. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction: everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2016;133:2132–2140.
586. Nagendran J, Bozso SJ, Norris CM, McAlister FA, Appoo JJ, Moon MC, Freed DH, Nagendran J. Coronary artery bypass surgery improves outcomes in patients with diabetes and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:819–827.
587. Park S, Ahn JM, Kim TO, Park H, Kang DY, Lee PH, Jeong YJ, Hyun J, Lee J, Kim JH, Yang Y, Choe K, Park SJ, Park DW. IRIS-MAIN Registry Investigators Revascularization in patients with left main coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:1395–1406.
588. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, Mitsudo K, Komiya T, Hanyu M, Shiomi H, Tanaka S, Sakata R. CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Comparison of five-year outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in patients with left ventricular ejection fractions </= 50% versus >50% (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). *Am J Cardiol.* 2014;114:988–996.
589. Wolff G, Dimitroulis D, Andreotti F, Kolodziejczak M, Jung C, Scicchitano P, Devito F, Zito A, Occhipinti M, Castiglioni B, Calveri G, Maisano F, Ciccone MM, De Servi S, Navarese EP. Survival benefits of invasive versus conservative strategies in heart failure in patients with reduced ejection fraction and coronary artery disease: a meta-analysis. *Circ Heart Fail.* 2017;10:e003255.
590. Gaudino M, Hameed I, Khan FM, Tam DY, Rahouma M, Yongle R, Naik A, Di Franco A, Demetres M, Petrie MC, Jolicoeur EM, Girardi LN, Fremes SE. Treatment strategies in ischaemic left ventricular dysfunction: a network metaanalysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021;59:293–301.
591. Genereux P, Pibarot P, Redfors B, Mack MJ, Makkar RR, Jaber WA, Svensson LG, Kapadia S, Tuzcu EM, Thourani VH, Babaliaros V, Herrmann HC, Szeto WY, Cohen DJ, Lindman BR, McAndrew T, Alu MC, Douglas PS, Hahn RT, Kodali SK, Smith CR, Miller DC, Webb JG, Leon MB. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J.* 2017;38:3351–3358.
592. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Johann B, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast PD, Rafael S_adaba J, Tribouilloy C, Wojakowski W. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2021. http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395.
593. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363:1597–1607.
594. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364:2187–2198.
595. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller JJ., Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK. US CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med.* 2014;370:1790–1798.
596. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, Hermiller JJ., Hughes GC, Harrison JK, Coselli J, Diez J, Kafi A, Schreiber T, Gleason TG, Conte J, Buchbinder M, Deeb GM, Carabello B, Serruys PW, Chenoweth S, Oh JK. CoreValve United States Clinical Investigators. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1972–1981.
597. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG. PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med.* 2016;374:1609–1620.
598. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PW, Kappetein AP. SURTAVI Investigators. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med.* 2017;376:1321–1331.
599. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL, Forrest JK, Tchetche D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ. Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med.* 2019;380:1706–1715.
600. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR. PARTNER 3 Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in lowrisk patients. *N Engl J Med.* 2019;380:1695–1705.
601. Elder DH, Wei L, Szwejkowski BR, Libianto R, Nadir A, Pauriah M, Rekhraj S, Lim TK, George J, Doney A, Pringle SD, Choy AM, Struthers AD, Lang CC. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on heart failure outcomes and mortality in patients identified to have aortic regurgitation: a large population cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2084–2091.
602. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff HV, Tajik AJ, Enriquez- Sarano M. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation.* 2002;106:2687–2693.
603. Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, Evangelista A, Gomez Z, Soler- Soler J. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation: influence of guideline adherence toward early surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1012–1017.
604. Yoon SH, Schmidt T, Bleiziffer S, Schofer N, Fiorina C, Munoz-Garcia AJ, Yzeiraj E, Amat-Santos IJ, Tchetche D, Jung C, Fujita B, Mangieri A, Deutsch MA, Ubben T, Deuschl F, Kuwata S, De Biase C, Williams T, Dhoble A, Kim WK, Ferrari E, Barbanti M, Vollema EM, Miceli A, Giannini C, Attizzani GF, Kong WKF, Gutierrez-Ibanes E, Jimenez Diaz VA, Wijeysundera HC, Kaneko H, Chakravarty T, Makar M, Sievert H, Hengstenberg C, Prendergast BD, Vincent F, Abdel-Wahab M, Nombela-Franco L, Silaschi M, Tarantini G, Butter C, Ensminger SM, Hildick-Smith D, Petronio AS, Yin WH, De Marco F, Testa L, Van Mieghem NM, Whisenant BK, Kuck KH, Colombo A, Kar S, Moris C, Delgado V, Maisano F, Nietlispach F, Mack MJ, Schofer J, Schaefer U, Bax JJ, Frerker C, Latib A, Makkar RR. Transcatheter aortic valve replacement in pure native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2752–2763.
605. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L. EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2011;364:1395–1406.
606. Tamargo M, Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Lin G, Egbe AC, Nishimura RA, Borlaug BA. Functional mitral regurgitation and left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:489–498.
607. Dziadzko V, Clavel MA, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, Michelena H, Maalouf J, Nkomo V, Thapa P, Enriquez-Sarano M. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. *Lancet.* 2018;391:960–969.
608. Goliasch G, Bartko PE, Pavo N, Neuhold S, Wurm R, Mascherbauer J, Lang IM, Strunk G, Hulsmann M. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2018;39:39–46.
609. Bertrand PB, Schwammenthal E, Levine RA, Vandervoort PM. Exercise dynamics in secondary mitral regurgitation: pathophysiology and therapeutic implications. *Circulation.* 2017;135:297–314.
610. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, Lefevre T, Piot C, Rouleau F, Carrie D, Nejjari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N. MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379:2297–2306.
611. Iung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, Lefevre T, Messika-Zeitoun D, Guerin P, Cormier B, Brochet E, Thibault H, Himbert D, Thivolet S, Leurent G, Bonnet G, Donal E, Piriou N, Piot C, Habib G, Rouleau F, Carrie D, Nejjari M, Ohlmann P, Saint Etienne C, Leroux L, Gilard M, Samson G, Rioufol G, Maucort-Boulch D, Obadia JF. MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1619–1627.
612. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ. COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;379:2307–2318.
613. Senni M, Adamo M, Metra M, Alfieri O, Vahanian A. Treatment of functional mitral regurgitation in chronic heart failure: can we get a 'proof of concept' from the MITRA-FR and COAPT trials? *Eur J Heart Fail.* 2019;21:852–861.

614. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT trials. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12:353–362.
615. Coats AJS, Anker SD, Baumbach A, Alfieri O, von Bardeleben RS, Bauersachs J, Bax JJ, Boveda S, Celutkiene J, Cleland JG, Dagres N, Deneke T, Farmakis D, Filippatos G, Hausleiter J, Hindricks G, Jankowska EA, Lainscak M, Leclercq C, Lund LH, McDonagh T, Mehra MR, Metra M, Mewton N, Mueller C, Mullens W, Muneretto C, Obadia JF, Ponikowski P, Praz F, Rudolph V, Ruschitzka F, Vahanian A, Windecker S, Zamorano JL, Edvardsen T, Heidbuchel H, Seferovic PM, Prendergast B. The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42:1254–1269.
616. Adamo M, Fiorelli F, Melica B, D'Ortona R, Lupi L, Giannini C, Silva G, Fiorina C, Branca L, Chiari E, Chizzola G, Spontoni P, Espada Guerreiro C, Curello S, Petronio AS, Metra M. COAPT-like profile predicts long-term outcomes in patients with secondary mitral regurgitation undergoing MitraClip implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:15–25.
617. Godino C, Munafo A, Scotti A, Estevez-Loureiro R, Portoles Hernandez A, Arzamendi D, Fernandez Peregrina E, Taramasso M, Fam NP, Ho EC, Asgar A, Vitrella G, Raineri C, Adamo M, Fiorina C, Montalto C, Fraccaro C, Giannini C, Fiorelli F, Popolo Rubbio A, Ooms JF, Compagnone M, Maffeo D, Bettari L, Furholz M, Tamburino C, Petronio AS, Grasso C, Agricola E, Van Mieghem NM, Tarantini G, Curello S, Praz F, Pascual I, Potena L, Colombo A, Maisano F, Metra M, Margonato A, Crimi G, Saia F. MitraClip in secondary mitral regurgitation as a bridge to heart transplantation: 1-year outcomes from the International MitraBridge Registry. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39:1353–1362.
618. Witte KK, Lipiecki J, Siminiak T, Meredith IT, Malkin CJ, Goldberg SL, Stark MA, von Bardeleben RS, Cremer PC, Jaber WA, Celermajer DS, Kaye DM, Sievert H. The REDUCE FMR trial: a randomized sham-controlled study of percutaneous mitral annuloplasty in functional mitral regurgitation. *JACC Heart Fail.* 2019;7:945–955.
619. Geyer M, Keller K, Sotiriou E, Tamm AR, Ruf TF, Kreidel F, Beiras-Fernandez A, Gori T, Schulz E, Munzel T, von Bardeleben RS. Association of transcatheter direct mitral annuloplasty with acute anatomic, haemodynamic, and clinical outcomes in severe mitral valve regurgitation. *ESC Heart Fail.* 2020;7:3336–3344.
620. Giallauria F, Di Lorenzo A, Parlato A, Testa C, Bobbio E, Vigorito C, Coats AJS. Individual patient data meta-analysis of the effects of the CARILLONVR mitral contour system. *ESC Heart Fail.* 2020;7:3383–3391.
621. Lipiecki J, Fahrat H, Monzy S, Caillot N, Siminiak T, Johnson T, Vogt S, Stark MA, Goldberg SL. Long-term prognosis of patients treated by coronary sinusbased percutaneous annuloplasty: single centre experience. *ESC Heart Fail.* 2020;7:3329–3335.
622. Ruf TF, Kreidel F, Tamm AR, Geyer M, Hahad O, Zirbs JC, Schwidtal BL, Beiras-Fernandez A, Witte KK, Munzel T, von Bardeleben RS. Transcatheter indirect mitral annuloplasty induces annular and left atrial remodelling in secondary mitral regurgitation. *ESC Heart Fail.* 2020;7:1400–1408.
623. Sorajja P, Moat N, Badhwar V, Walters D, Paone G, Bethea B, Bae R, Dahle G, Mumtaz M, Grayburn P, Kapadia S, Babaliaros V, Guerrero M, Satler L, Thourani V, Bedogni F, Rizik D, Denti P, Dumonteil N, Modine T, Sinhal A, Chuang ML, Popma JJ, Blanke P, Leipsic J, Muller D. Initial feasibility study of a new transcatheter mitral prosthesis: the first 100 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1250–1260.
624. Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, Reddy YNV, Bennett CE, Stulak JM, Miller VM, Nishimura RA. National trends and outcomes in isolated tricuspid valve surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2953–2960.
625. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, Alessandrini H, Attinger-Toller A, Biasco L, Lurz P, Braun D, Brochet E, Connelly KA, de Bruijn S, Denti P, Deuschl F, Estevez-Loureiro R, Fam N, Frerker C, Gavazzoni M, Hausleiter J, Ho E, Juliard JM, Kaple R, Besler C, Kodali S, Kreidel F, Kuck KH, Latib A, Lauten A, Monivas V, Mehr M, Muntane-Carol G, Nazif T, Nickening G, Pedrazzini G, Philippon F, Pozzoli A, Praz F, Puri R, Rodes-Cabau J, Schafer U, Schofer J, Sievert H, Tang GHL, Thiele H, Topilsky Y, Rommel KP, Delgado V, Vahanian A, Von Bardeleben RS, Webb JG, Weber M, Windecker S, Winkel M, Zuber M, Leon MB, Hahn RT, Bax JJ, Enriquez-Sarano M, Maisano F. Transcatheter versus medical treatment of patients with symptomatic severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2998–3008.
626. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, White IR, Caulfield MJ, Deanfield JE, Smeeth L, Williams B, Hingorani A, Hemingway H. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet.* 2014;383:1899–1911.
627. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, Wiltse C, Wright TJ. MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail.* 2003;5:659–667.
628. Kato S, Onishi K, Yamanaka T, Takamura T, Dohi K, Yamada N, Wada H, Nobori T, Ito M. Exaggerated hypertensive response to exercise in patients with diastolic heart failure. *Hypertens Res.* 2008;31:679–684.
629. Uijl A, Savarese G, Vaartjes I, Dahlstrom U, Brugts JJ, Linssen GCM, van Empel V, Brunner-La Rocca HP, Asselbergs FW, Lund LH, Hoes AW, Koudstaal S. Identification of distinct phenotypic clusters in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:973–982.
630. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14 - effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients: overview and meta-analysis. *J Hypertens.* 2018;36:1637–1647.
631. Vaduganathan M, Pareek M, Kristensen AMD, Biering-Sorensen T, Byrne C, Almarzooq Z, Olesen TB, Olsen MH, Bhatt DL. Prevention of heart failure events with intensive versus standard blood pressure lowering across the spectrum of kidney function and albuminuria: a SPRINT substudy. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:384–392.
632. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension.* 2009;54:1084–1091.
633. Cautela J, Tartiere JM, Cohen-Solal A, Bellemain-Appaix A, Theron A, Tibi T, Januzzi JLJ., Roubille F, Girerd N. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1357–1365.
634. Kang SH, Kim J, Park JJ, Oh IY, Yoon CH, Kim HJ, Kim K, Choi DJ. Risk of stroke in congestive heart failure with and without atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2017;248:182–187.
635. Abdul-Rahim AH, Perez AC, Fulton RL, Jhund PS, Latini R, Tognoni G, Wikstrand J, Kjekshus J, Lip GY, Maggioni AP, Tavazzi L, Lees KR, McMurray JJ. Investigators of the Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure (CORONA). GISSI-Heart Failure (GISSI-HF) Committees and Investigators. Risk of stroke in chronic heart failure patients without atrial fibrillation: analysis of the Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial Heart Failure (CORONA) and the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure (GISSI-HF) trials. *Circulation.* 2015;131:1486–1494discussion 1494.
636. Abdul-Rahim AH, Perez AC, MacIsaac RL, Jhund PS, Claggett BL, Carson PE, Komajda M, McKelvie RS, Zile MR, Swedberg K, Yusuf S, Pfeffer MA, Solomon SD, Lip GYH, Lees KR, McMurray JJV. Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved (CHARM-Preserved) and the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function (I-Preserve) Steering Committees. Risk of stroke in chronic heart failure patients with preserved ejection fraction, but without atrial fibrillation: analysis of the CHARMPreserved and I-Preserve trials. *Eur Heart J.* 2017;38:742–750.
637. Mehra MR, Vaduganathan M, Fu M, Ferreira JP, Anker SD, Cleland JGF, Lam CSP, van Veldhuisen DJ, Byra WM, Spiro TE, Deng H, Zannad F, Greenberg B. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial. *Eur Heart J.* 2019;40:3593–3602.
638. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol.* 2016;203:660–666.
639. Adelborg K, Szepligeti S, Sundboll J, Horvath-Puho E, Henderson VW, Ording A, Pedersen L, Sorensen HT. Risk of stroke in patients with heart failure: a population-based 30-year cohort study. *Stroke.* 2017;48:1161–1168.
640. Witt BJ, Brown Jr RD, Jacobsen SJ, Weston SA, Ballman KV, Meverden RA, Roger VL. Ischemic stroke after heart failure: a community-based study. *Am Heart J.* 2006;152:102–109.
641. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Anker SD, Lok DJ, Ponikowski P, Estol CJ, Lip GY, Di Tullio MR, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, del Valle ML, Buchsbaum R. WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med.* 2012;366:1859–1869.
642. Hopper I, Skiba M, Krum H. Updated meta-analysis on antithrombotic therapy in patients with heart failure and sinus rhythm. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:69–78.
643. Bauersachs J, Konig T, van der Meer P, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, Mbakwem A, Hamdan R, Jackson AM, Forsyth P, de Boer RA, Mueller C, Lyon AR, Lund LH, Piepoli MF, Heymans S, Chioncel O, Anker SD, Ponikowski P, Seferovic PM, Johnson MR, Mebazaa A, Sliwa K. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:827–843.
644. Singh DP, Patel H. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy.In: *StatPearls [Internet].* StatPearls Publishing; 2021. PMID 30725710.
645. Subahi A, Hassan AAI, Abubakar H, Ibrahim W. Isolated left ventricular non-compaction (LVNC) and recurrent strokes: to anticoagulate or not to anticoagulate, that is the question. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2017220954.
646. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, Paulus WJ, Komajda M, Cosentino F, de Boer RA, Farmakis D, Doehner W, Lambrinou E, Lopatin Y, Piepoli MF, Theodorakis MJ, Wiggers H, Lekakis J, Mebazaa A, Mamas MA, Tschope C, Hoes AW, Seferovic JP, Logue J, McDonagh T, Riley JP, Milinkovic I, Polovina M, van Veldhuisen DJ, Lainscak M, Maggioni AP, Ruschitzka F, McMurray JJV. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:853–872.
647. Seferovic PM, Coats AJS, Ponikowski P, Filippatos G, Huelsmann M, Jhund PS, Polovina MM, Komajda M, Seferovic J, Sari I, Cosentino F, Ambrosio G, Metra M, Piepoli M, Chioncel O, Lund LH, Thum T, De Boer RA, Mullens W, Lopatin Y, Volterrani M, Hill L, Bauersachs J, Lyon A, Petrie MC, Anker S, Rosano GMC. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:196–213.

648. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, Masiukiewicz U, Pratley R, Dagogo- Jack S, Frederich R, Charbonnel B, Mancuso J, Shih WJ, Terra SG, Cater NB, Gantz I, McGuire DK, Vertis CV. Investigators. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV trial. *Circulation.* 2020;142:2205–2215.
649. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, Pratley R, Greenberg M, Wang S, Huyck S, Gantz I, Terra SG, Masiukiewicz U, Cannon CP. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021;6:48–158.
650. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, de Boer RA, Drexel H, Ben Gal T, Hill L, Jaarsma T, Jankowska EA, Anker MS, Lainscak M, Lewis BS, McDonagh T, Metra M, Milicic D, Mullens W, Piepoli MF, Rosano G, Ruschitzka F, Volterrani M, Voors AA, Filippatos G, Coats AJS. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1169–1186.
651. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail.* 2013;6:395–402.
652. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jorgensen CH, Lange T, Abildstrom SZ, Schramm TK, Vaag A, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia.* 2010;53:2546–2553.
653. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317–1326.
654. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Lam H, White WB. EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2015;385:2067–2076.
655. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR. TECOS Study Group Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:232–242.
656. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK. CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321:69–79.
657. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W, Lewsey JD, Krum H. VIVIDD Trial Committees and Investigators. Effects of vildagliptin on ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a randomized placebo-controlled trial. *JACC Heart Fail.* 2018;6:8–17.
658. Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors. SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;150:8–16.
659. Savarese G, D'Amore C, Federici M, De Martino F, Dellegrottaglie S, Marciano C, Ferrazzano F, Losco T, Lund LH, Trimarco B, Rosano GM, Perrone-Filardi P. Effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and sodium-glucose linked cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;220:595–601.
660. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Kober L, Petrie MC, McMurray JJV. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:776–785.
661. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hanselmann A, Nilsson B, Moller JE, Hjort J, Rasmussen J, Boesgaard TW, Schou M, Videbaek L, Gustafsson I, Flyvbjerg A, Wiggers H, Tarnow L. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, doubleblind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:69–77.
662. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, Mann DL, Whellan DJ, Kiernan MS, Felker GM, McNulty SE, Anstrom KJ, Shah MR, Braunwald E, Cappola TP. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. *Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial JAMA.* 2016;316:500–508.
663. Gerstein HC, Jung H, Ryden L, Diaz R, Gilbert RE, Yusuf S. ORIGIN Investigators. Effect of basal insulin glargine on first and recurrent episodes of heart failure hospitalization: the ORIGIN trial (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention). *Circulation.* 2018;137:88–90.
664. Cosmi F, Shen L, Magnoli M, Abraham WT, Anand IS, Cleland JG, Cohn JN, Cosmi D, De Berardis G, Dickstein K, Franzosi MG, Gullestad L, Jhund PS, Kjekshus J, Kober L, Lepore V, Lucisano G, Maggioni AP, Masson S, McMurray JJV, Nicolucci A, Petrarolo V, Robusto F, Staszewsky L, Tavazzi L, Teli R, Tognoni G, Wikstrand J, Latini R. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:888–895.
665. Shen L, Rorth R, Cosmi D, Kristensen SL, Petrie MC, Cosmi F, Latini R, Kober L, Anand IS, Carson PE, Granger CB, Komajda M, McKelvie RS, Solomon SD, Staszewsky L, Swedberg K, Huynh T, Zile MR, Jhund PS, McMurray JJV. Insulin treatment and clinical outcomes in patients with diabetes and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:974–984.
666. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, Hughes RI, Khunti K, Wilkins MR, Majeed A, Elliott P. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ.* 2009;339:4731.
667. Roumie CL, Min JY, D'Agostino McGowan L, Presley C, Grijalva CG, Hackstadt AJ, Hung AM, Greevy RA, Elasy T, Griffin MR. Comparative safety of sulfonylurea and metformin monotherapy on the risk of heart failure: a cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6.
668. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;370:1129–1136.
669. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A. Thyroid dysfunction and heart failure: mechanisms and associations. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14:48–58.
670. Kannan L, Shaw PA, Morley MP, Brandimarto J, Fang JC, Sweitzer NK, Cappola TP, Cappola AR. Thyroid dysfunction in heart failure and cardiovascular outcomes. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e005266.
671. Sato Y, Yoshihisa A, Kimishima Y, Kiko T, Kanno Y, Yokokawa T, Abe S, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Takeishi Y. Low T3 syndrome is associated with high mortality in hospitalized patients with heart failure. *J Card Fail.* 2019;25:195–203.
672. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, Sattar N, Aubert CE, Aujesky D, Bauer DC, Baumgartner C, Blum MR, Browne JP, Byrne S, Collet TH, Dekkers OM, den Elzen WPJ, Du Puy RS, Ellis G, Feller M, Floriani C, Hendry K, Hurley C, Jukema JW, Kean S, Kelly M, Krebs D, Langhorne P, McCarthy G, McCarthy V, McConnachie A, McDade M, Messow M, O'Flynn A, O'Riordan D, Poortvliet RKE, Quinn TJ, Russell A, Sinnott C, Smit JWA, Van Dorland HA, Walsh KA, Walsh EK, Watt T, Wilson R, Gussekloo J. TRUST Study Group. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017;376:2534–2544.
673. Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, de Montmollin M, Aujesky D, Ford I, Gussekloo J, Kearney PM, Mooijaart S, Quinn T, Stott D, Westendorp R, Rodondi N, Dekkers OM. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018;320:1349–1359.
674. Peeters RP. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017;376:2556–2565.
675. Packer M, Lam CSP, Lund LH, Maurer MS, Borlaug BA. Characterization of the inflammatory-metabolic phenotype of heart failure and a preserved ejection fraction: a hypothesis to explain influence of sex on the evolution and potential treatment of the disease. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1551–1567.
676. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2017;136:6–19.
677. Rao VN, Fudim M, Mentz RJ, Michos ED, Felker GM. Regional adiposity and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1540–1550.
678. Carbone S, Lavie CJ, Arena R. Obesity and heart failure: focus on the obesity paradox. *Mayo Clin Proc.* 2017;92:266–279.
679. Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61:151–156.
680. Adamopoulos C, Meyer P, Desai RV, Karatzidou K, Ovalle F, White M, Aban I, Love TE, Deedwania P, Anker SD, Ahmed A. Absence of obesity paradox in patients with chronic heart failure and diabetes mellitus: a propensity-matched study. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:200–206.
681. Zamora E, Lupon J, Enjuanes C, Pascual-Figal D, de Antonio M, Domingo M, Comin-Colet J, Vila J, Penafiel J, Farre N, Alonso N, Santesmases J, Troya M, Bayes-Genis A. No benefit from the obesity paradox for diabetic patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:851–858.
682. Piepoli MF, Corra U, Veglia F, Bonomi A, Salvioni E, Cattadori G, Metra M, Lombardi C, Sinagra G, Limongelli G, Raimondo R, Re F, Magri D, Belardinelli R, Parati G, Mina C, Scardovi AB, Guazzi M, Cicoira M, Scrutinio D, Di Lenarda A, Bussotti M, Frigerio M, Correale M, Villani GQ, Paolillo S, Passino C, Agostoni P. MECKI Score Research Group Exercise tolerance can explain the obesity paradox in patients with systolic heart failure: data from the MECKI Score Research Group. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:545–553.
683. Streng KW, Voors AA, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, Metra M, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, Zwinderman AH, Zannad F, Damman K, van der Meer P, Lang CC. Waist-tohip ratio and mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1269–1277.
684. Carbone S, Elagizi A, Lavie CJ. Obesity and mortality risk in heart failure: when adipose tissue distribution matters. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1278–1280.
685. Packer M. Do most patients with obesity or type 2 diabetes, and atrial fibrillation, also have undiagnosed heart failure? A critical conceptual framework for understanding mechanisms and improving diagnosis and treatment. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:214–227.
686. Vitale C, Jankowska E, Hill L, Piepoli M, Doehner W, Anker SD, Lainscak M, Jaarsma T, Ponikowski P, Rosano GMC, Seferovic P, Coats AJ. Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1299–1305.

687. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;236:283–289.
688. Bielecka-Dabrowa A, Ebner N, Dos Santos MR, Ishida J, Hasenfuss G, von Haehling S. Cachexia, muscle wasting, and frailty in cardiovascular disease. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2314–2326.
689. Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Newman AB, Harris TB, Rodondi N, Bauer DC, Kritchevsky SB, Butler J. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. *Am Heart J.* 2013;166:887–894.
690. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, Masaki K, Murray A, Newman AB. Women's Health Initiative Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1321–1330.
691. Vidan MT, Blaya-Novakova V, Sanchez E, Ortiz J, Serra-Rexach JA, Bueno H. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in nondependent elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:869–875.
692. Dewan P, Jackson A, Jhund PS, Shen L, Ferreira JP, Petrie MC, Abraham WT, Desai AS, Dickstein K, Kober L, Packer M, Rouleau JL, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, McMurray JJV. The prevalence and importance of frailty in heart failure with reduced ejection fraction – an analysis of PARADIGM-HF and ATMOSPHERE. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2123–2133.
693. Sanders NA, Supiano MA, Lewis EF, Liu J, Claggett B, Pfeffer MA, Desai AS, Sweitzer NK, Solomon SD, Fang JC. The frailty syndrome and outcomes in the TOPCAT trial. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1570–1577.
694. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr.* 2008;27:793–799.
695. Loncar G, Springer J, Anker M, Doehner W, Lainscak M. Cardiac cachexia: hic et nunc. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7:246–260.
696. von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther.* 2009;121:227–252.
697. Anker MS, Holcomb R, Muscaritoli M, von Haehling S, Haverkamp W, Jatoi A, Morley JE, Strasser F, Landmesser U, Coats AJS, Anker SD. Orphan disease status of cancer cachexia in the USA and in the European Union: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10:22–34.
698. Bauer J, Morley JE, Schols A, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, Baracos VE, Crawford JA, Doehner W, Heymsfield SB, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lainscak M, Landi F, Laviano A, Mancuso M, Muscaritoli M, Prado CM, Strasser F, von Haehling S, Coats AJS, Anker SD. Sarcopenia: a time for action An SCWD position paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10:956–961.
699. Ameri P, Canepa M, Anker MS, Belenkov Y, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Lopez-Fernandez T, Lainscak M, Pudil R, Ruschitska F, Seferovic P, Filippatos G, Coats A, Suter T, Von Haehling S, Ciardiello F, de Boer RA, Lyon AR, Tocchetti CG. Heart Failure Association Cardio-Oncology Study Group of the European Society of Cardiology Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:879–887.
700. Fonseca G, Dos Santos MR, de Souza FR, Takayama L, Rodrigues Pereira RM, Negrao CE, Alves MNN. Discriminating sarcopenia in overweight/obese male patients with heart failure: the influence of body mass index. *ESC Heart Fail.* 2020;7:84–91.
701. Emami A, Saitoh M, Valentova M, Sandek A, Evertz R, Ebner N, Loncar G, Springer J, Doehner W, Lainscak M, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1580–1587.
702. Fulster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschope C, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICAHF). *Eur Heart J.* 2013;34:512–519.
703. Springer J, Springer JI, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Heart Fail.* 2017;4:492–498.
704. von Haehling S, Ebner N, Dos Santos MR, Springer J, Anker SD. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:323–341.
705. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, Mammi C, Piepoli M, Fini M, Rosano GM. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a doubleblind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:919–927.
706. Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation.* 2018;138:80–98.
707. Iorio A, Senni M, Barbati G, Greene SJ, Poli S, Zambon E, Di Nora C, Cioffi G, Tarantini L, Gavazzi A, Sinagra G, Di Lenarda A. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1257–1266.
708. Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1241–1251.
709. McDonagh T, Damy T, Doehner W, Lam CSP, Sindone A, van der Meer P, Cohen-Solal A, Kindermann I, Manito N, Pfister O, Pohjantahti-Maaroos H, Taylor J, Comin-Colet J. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1664–1672.
710. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, Macdougall IC, Rogler G, Camaschella C, Kadir R, Kassebaum NJ, Spahn DR, Taher AT, Musallam KM. IRON CORE Group Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol.* 2017;92:1068–1078.
711. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016;387:907–916.
712. Sierpinski R, Josiak K, Suchocki T, Wojtas-Polc K, Mazur G, Butrym A, Rozentryt P, van der Meer P, Comin-Colet J, von Haehling S, Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Banasiak W, Nowak J, Voors AA, Anker SD, Cleland JGF, Ponikowski P, Jankowska EA. High soluble transferrin receptor in patients with heart failure: a measure of iron deficiency and a strong predictor of mortality. *Eur J Heart Fail.* 2020. http://doi.org/10.1002/ejhf.2036. [Epub ahead of print].
713. Rocha BML, Cunha GJL, Falcao Menezes LF. The burden of iron deficiency in heart failure: therapeutic approach. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:782–793.
714. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, Lok DJ, Rosentryt P, Torrens A, Polonski L, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Jankowska EA. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013;165:575_582.e3.
715. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Banasiak W, Polonski L, Filippatos G, McMurray JJ, Anker SD, Ponikowski P. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31:1872–1880.
716. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:659–669.
717. Stugiewicz M, Tkaczyszyn M, Kasztura M, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska EA. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:762–773.
718. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, Macdougall IC, Weiss G, McMurray JJ, Anker SD, Gheorghiade M, Ponikowski P. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34:827–834.
719. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, Maggioni AP, McMurray JJ, O'Connor C, Pfeffer MA, Solomon SD, Sun Y, Tendera M, van Veldhuisen DJ. RED-HF Committees RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368:1210–1219.
720. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P. FAIR-HF Trial Investigators Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361:2436–2448.
721. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Luscher TF, Mori C, Willenheimer R, Ponikowski P, Anker SD. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J.* 2013;34:30–38.
722. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2015;36:657–668.
723. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Bohm M, Doletsky A, Voors AA, Macdougall IC, Anker SD, Roubert B, Zakin L, Cohen-Solal A. EFFECT-HF Investigators. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation.* 2017;136:1374–1383.
724. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, Banasiak W, Filippatos G, Anker SD, Ponikowski P. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:786–795.
725. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, Luscher TF, Arutyunov GP, Motro M, Mori C, Roubert B, Pocock SJ, Ponikowski P. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:125–133.
726. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Luscher TF, Willenheimer R, Parissis J, Gaudesius G, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Greenlaw N, Ford I, Ponikowski P, Anker SD. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:1267–1276.
727. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency in heart failure: an overview. *JACC Heart Fail.* 2019;7:36–46.
728. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, Tang WHW, LaRue SJ, Redfield MM, Semigran MJ, Givertz MM, Van Buren P, Whellan D, Anstrom KJ, Shah MR, Desvigne-Nickens P, Butler J, Braunwald E. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317:1958–1966.
729. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, Tang WHW, Skouri H, Verbrugge FH, Orso F, Hill L, Ural D, Lainscak M, Rossignol P, Metra M, Mebazaa A, Seferovic P, Ruschitzka F, Coats A. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart

Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:584–603.
730. Ter Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, Paulus WJ, Duncker DJ, Cheng C, van Heerebeek L, Hillege HL, Lam CS, Navis G, Voors AA. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:588–598.
731. van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:425–435.
732. Lofman I, Szummer K, Dahlstrom U, Jernberg T, Lund LH. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1606–1614.
733. Lofman I, Szummer K, Evans M, Carrero JJ, Lund LH, Jernberg T. Incidence of, associations with and prognostic impact of worsening renal function in heart failure with different ejection fraction categories. *Am J Cardiol.* 2019;124:1575–1583.
734. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12:610–623.
735. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35:455–469.
736. Braunwald E, Diabetes. heart failure, and renal dysfunction: the vicious circles. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019;62:298–302.
737. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Hauske SJ, Brueckmann M, Pfarr E, Schnee J, Wanner C, Packer M. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: insights from EMPEROR-Reduced. *Circulation.* 2021;143:310–321.
738. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjostrom CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436–1446.
739. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, Piovanelli B, Carubelli V, Bugatti S, Lombardi C, Cotter G, Dei Cas L. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail.* 2012;5:54–62.
740. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, Coca SG. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail.* 2011;4:685–691.
741. Damman K, Tang WH, Felker GM, Lassus J, Zannad F, Krum H, McMurray JJ. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:853–871.
742. House AA. Management of heart failure in advancing CKD: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;72:284–295.
743. Kotecha D, Gill SK, Flather MD, Holmes J, Packer M, Rosano G, Bohm M, McMurray JJV, Wikstrand J, Anker SD, van Veldhuisen DJ, Manzano L, von Lueder TG, Rigby AS, Andersson B, Kjekshus J, Wedel H, Ruschitzka F, Cleland JGF, Damman K, Redon J, Coats AJS. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group Impact of renal impairment on beta-blocker efficacy in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2893–2904.
744. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Bohm M, Chopra V, de Boer RA, Desai AS, Ge J, Kitakaze M, Merkley B, O'Meara E, Shou M, Tereshchenko S, Verma S, Vinh PN, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Bengtsson O, Langkilde AM, Sjostrand M, McMurray JJV. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results of DAPA-HF. *Circulation.* 2021;143:298–309.
745. Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Abraham WT, Sutton MG, Heublein DM, Kruger KM, Hill MR, McCullough PA, Burnett Jr JC. Cardiac resynchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate. *J Card Fail.* 2008;14:539–546.
746. Roehm B, Vest AR, Weiner DE. Left ventricular assist devices kidney disease and dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2018;71:257–266.
747. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Hall WJ, Greenberg H, Case RB. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II Investigators Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 2006;98:485–490.
748. Goldenberg I, Younis A, Aktas MK, McNitt S, Zareba W, Kutyifa V. Competing risk analysis of ventricular arrhythmia events in heart failure patients with moderately compromised renal dysfunction. *Europace.* 2020;22:1384–1390.
749. Coiro S, Girerd N, Sharma A, Rossignol P, Tritto I, Pitt B, Pfeffer MA, McMurray JJV, Ambrosio G, Dickstein K, Moss A, Zannad F. Association of diabetes and kidney function according to age and systolic function with the incidence of sudden cardiac death and non-sudden cardiac death in myocardial infarction survivors with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1248–1258.
750. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Adams KF, Anand I, Arias-Mendoza A, Biering-Sorensen T, Bohm M, Bonderman D, Cleland JGF, Corbalan R, Crespo-Leiro MG, Dahlstrom U, Echeverria Correa LE, Fang JC, Filippatos G, Fonseca C, Goncalvesova E, Goudev AR, Howlett JG, Lanfear DE, Lund M, Macdonald P, Mareev V, Momomura SI, O'Meara E, Parkhomenko A, Ponikowski P, Ramires FJA, Serpytis P, Sliwa K, Spinar J, Suter TM, Tomcsanyi J, Vandekerckhove H, Vinereanu D, Voors AA, Yilmaz MB, Zannad F, Sharpsten L, Legg JC, Abbasi SA, Varin C, Malik FI, Kurtz CE. GALACTIC-HF Investigators. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: GALACTIC-HF baseline characteristics and comparison with contemporary clinical trials. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2160–2171.
751. Urso C, Brucculeri S, Caimi G. Acid-base and electrolyte abnormalities in heart failure: pathophysiology and implications. *Heart Fail Rev.* 2015;20:493–503.
752. Butler J, Vijayakumar S, Pitt B. Need to revisit heart failure treatment guidelines for hyperkalaemia management during the use of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1247–1251.
753. Vardeny O, Claggett B, Anand I, Rossignol P, Desai AS, Zannad F, Pitt B, Solomon SD. Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) Investigators Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. *Circ Heart Fail.* 2014;7:573–579.
754. Rossignol P, Dobre D, McMurray JJ, Swedberg K, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Messig M, Vincent J, Girerd N, Bakris G, Pitt B, Zannad F. Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Circ Heart Fail.* 2014;7:51–58.
755. Nunez J, Bayes-Genis A, Zannad F, Rossignol P, Nunez E, Bodi V, Minana G, Santas E, Chorro FJ, Mollar A, Carratala A, Navarro J, Gorriz JL, Lupon J, Husser O, Metra M, Sanchis J. Long-term potassium monitoring and dynamics in heart failure and risk of mortality. *Circulation.* 2018;137:1320–1330.
756. Linde C, Qin L, Bakhai A, Furuland H, Evans M, Ayoubkhani D, Palaka E, Bennett H, McEwan P. Serum potassium and clinical outcomes in heart failure patients: results of risk calculations in 21 334 patients in the UK. *ESC Heart Fail.* 2019;6:280–290.
757. Cooper LB, Benson L, Mentz RJ, Savarese G, DeVore AD, Carrero JJ, Dahlstrom U, Anker SD, Lainscak M, Hernandez AF, Pitt B, Lund LH. Association between potassium level and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: a cohort study from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1390–1398.
758. Rossignol P, Lainscak M, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Piepoli MF, Filippatos G, Rosano GMC, Savarese G, Anker SD, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJS, Mebazaa A, McDonagh T, Sahuquillo A, Penco M, Maggioni AP, Lund LH. Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group Unravelling the interplay between hyperkalaemia, renin-angiotensin-aldosterone inhibitor use and clinical outcomes. Data from 9222 chronic heart failure patients of the ESCHFA- EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1378–1389.
759. Ahmed A, Zannad F, Love TE, Tallaj J, Gheorghiade M, Ekundayo OJ, Pitt B. A propensity-matched study of the association of low serum potassium levels and mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2007;28:1334–1343.
760. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lainscak M, Agewall S, Anker SD, Ceconi C, Coats AJS, Drexel H, Filippatos G, Kaski JC, Lund L, Niessner A, Ponikowski P, Savarese G, Schmidt TA, Seferovic P, Wassmann S, Walther T, Lewis BS. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2018;4:180–188.
761. Ferreira JP, Mogensen UM, Jhund PS, Desai AS, Rouleau JL, Zile MR, Rossignol P, Zannad F, Packer M, Solomon SD, McMurray JJV. Serum potassium in the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2056–2064.
762. Rossignol P, Duarte K, Girerd N, Karoui M, McMurray JJV, Swedberg K, van Veldhuisen DJ, Pocock S, Dickstein K, Zannad F, Pitt B. Cardiovascular risk associated with serum potassium in the context of mineralocorticoid receptor antagonist use in patients with heart failure and left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1402–1411.
763. Desai AS, Liu J, Pfeffer MA, Claggett B, Fleg J, Lewis EF, McKinlay S, O'Meara E, Shah SJ, Sweitzer NK, Solomon S, Pitt B. Incident hyperkalemia, hypokalemia, and clinical outcomes during spironolactone treatment of heart failure with preserved ejection fraction: analysis of the TOPCAT trial. *J Card Fail.* 2018;24:313–320.
764. Desai AS. Hyperkalemia in patients with heart failure: incidence, prevalence, and management. *Curr Heart Fail Rep.* 2009;6:272–280.
765. Savarese G, Xu H, Trevisan M, Dahlstrom U, Rossignol P, Pitt B, Lund LH, Carrero JJ. Incidence, predictors, and outcome associations of dyskalemia in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2019;7:65–76.
766. Rosano GMC, Spoletini I, Agewall S. Pharmacology of new treatments for hyperkalaemia: patiromer and sodium zirconium cyclosilicate. *Eur Heart J Suppl.* 2019;21:A28–A33.
767. Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, Pina IL, McCullough PA, Filippatos G, van der Meer P, Ponikowski P, Rasmussen HS, Lavin PT, Singh B, Yang A, Deedwania P. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:1050–1056.
768. Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, Garza D, Mayo MR, Stasiv Y, Christ-Schmidt H, Berman L, Weir MR. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:1057–1065.
769. Trevisan M, de Deco P, Xu H, Evans M, Lindholm B, Bellocco R, Barany P, Jernberg T, Lund LH, Carrero JJ. Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1217–1226.

770. Ferreira JP, Rossello X, Pocock SJ, Rossignol P, Claggett BL, Rouleau JL, Solomon SD, Pitt B, Pfeffer MA, Zannad F. Spironolactone dose in heart failure with preserved ejection fraction: findings from TOPCAT. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1615–1624.
771. Volterrani M, Perrone V, Sangiorgi D, Giacomini E, Iellamo F, Degli Esposti L. LHUs Study Group Effects of hyperkalaemia and non-adherence to reninangiotensin- aldosterone system inhibitor therapy in patients with heart failure in Italy: a propensity-matched study. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2049–2055.
772. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang IZ. Investigators PEARL-HF. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J.* 2011;32:820–828.
773. Pitt B, Bakris GL, Weir MR, Freeman MW, Lainscak M, Mayo MR, Garza D, Zawadzki R, Berman L, Bushinsky DA. Long-term effects of patiromer for hyperkalaemia treatment in patients with mild heart failure and diabetic nephropathy on angiotensin-converting enzymes/angiotensin receptor blockers: results from AMETHYST-DN. *ESC Heart Fail.* 2018;5:592–602.
774. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, Ma J, White WB, Williams B. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394:1540–1550.
775. Rossignol P, Williams B, Mayo MR, Warren S, Arthur S, Ackourey G, White WB, Agarwal R. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): results in the pre-specified subgroup with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1462–1471.
776. Pitt B, Bushinsky DA, Kitzman DW, Ruschitzka F, Metra M, Filippatos G, Rossignol P, Du Mond C, Garza D, Berman L, Lainscak M. Patiromer Investigators. Evaluation of an individualized dose titration regimen of patiromer to prevent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease. *ESC Heart Fail.* 2018;5:257–266.
777. Ali W, Bakris G. Evolution of patiromer use: a review. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22:94.
778. Farmakis D, Filippatos G, Parissis J, Kremastinos DT, Gheorghiade M. Hyponatremia in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2009;14:59–63.
779. Rodriguez M, Hernandez M, Cheungpasitporn W, Kashani KB, Riaz I, Rangaswami J, Herzog E, Guglin M, Krittanawong C. Hyponatremia in heart failure: pathogenesis and management. *Curr Cardiol Rev.* 2019;15:252–261.
780. Albert NM, Nutter B, Forney J, Slifcak E, Tang WH. A randomized controlled pilot study of outcomes of strict allowance of fluid therapy in hyponatremic heart failure (SALT-HF). *J Card Fail.* 2013;19:1–9.
781. Dunlap ME, Hauptman PJ, Amin AN, Chase SL, Chiodo JA, Chiong JR, Dasta JF. Current management of hyponatremia in acute heart failure: a report from the Hyponatremia Registry for Patients With Euvolemic and Hypervolemic Hyponatremia (HN Registry). *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005261.
782. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett Jr JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA.* 2007;297:1319–1331.
783. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M, Patel CB, Echols M, Khouri MG, Tauras JM, Gupta D, Monds P, Roberts R, O'Connor CM. Efficacy and safety of tolvaptan in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1399–1406.
784. Matsue Y, Ter Maaten JM, Suzuki M, Torii S, Yamaguchi S, Fukamizu S, Ono Y, Fujii H, Kitai T, Nishioka T, Sugi K, Onishi Y, Noda M, Kagiyama N, Satoh Y, Yoshida K, van der Meer P, Damman K, Voors AA, Goldsmith SR. Early treatment with tolvaptan improves diuretic response in acute heart failure with renal dysfunction. *Clin Res Cardiol.* 2017;106:802–812.
785. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, Dhingra R, Mody FV, Eisen H, Haught WH, Wagoner L, Gupta D, Patten R, Gordon P, Korr K, Fileccia R, Pressler SJ, Gregory D, Wedge P, Dowling D, Romeling M, Konstam JM, Massaro JM, Udelson JE. SECRET of CHF Investigators Coordinators, and Committee Members. Short-term effects of tolvaptan in patients with acute heart failure and volume overload. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1409–1419.
786. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Follone G, Argano C, Tuttolomondo A, Paterna S. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J.* 2003;145:459–466.
787. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Amato P, Cardinale A, Follone G, Giubilato A, Licata G. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2000;2:305–313.
788. Griffin M, Soufer A, Goljo E, Colna M, Rao VS, Jeon S, Raghavendra P, D'Ambrosi J, Riello R, Coca SG, Mahoney D, Jacoby D, Ahmad T, Chen M, Tang WHW, Turner J, Mullens W, Wilson FP, Testani JM. Real world use of hypertonic saline in refractory acute decompensated heart failure: a U.S. center's experience. *JACC Heart Fail.* 2020;8:199–208.
789. Cuthbert JJ, Pellicori P, Rigby A, Pan D, Kazmi S, Shah P, Clark AL. Low serum chloride in patients with chronic heart failure: clinical associations and prognostic significance. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1426–1435.
790. Testani JM, Hanberg JS, Arroyo JP, Brisco MA, Ter Maaten JM, Wilson FP, Bellumkonda L, Jacoby D, Tang WH, Parikh CR. Hypochloraemia is strongly and independently associated with mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:660–668.
791. Marchenko R, Sigal A, Wasser TE, Reyer J, Green J, Mercogliano C, Khan MS, Donato AA. Hypochloraemia and 30 day readmission rate in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7:903–907.
792. Grodin JL, Simon J, Hachamovitch R, Wu Y, Jackson G, Halkar M, Starling RC, Testani JM, Tang WH. Prognostic role of serum chloride levels in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:659–666.
793. Hanberg JS, Rao V, Ter Maaten JM, Laur O, Brisco MA, Perry Wilson F, Grodin JL, Assefa M, Samuel Broughton J, Planavsky NJ, Ahmad T, Bellumkonda L, Tang WH, Parikh CR, Testani JM. Hypochloremia and diuretic resistance in heart failure: mechanistic insights. *Circ Heart Fail.* 2016;9.
794. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, Haemels V, Penders J, Dupont M, Tang WHW, Droogne W, Mullens W. Acetazolamide to increase natriuresis in congestive heart failure at high risk for diuretic resistance. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1415–1422.
795. Axson EL, Ragutheeswaran K, Sundaram V, Bloom CI, Bottle A, Cowie MR, Quint JK. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2020;21:54.
796. Canepa M, Straburzynska-Migaj E, Drozdz J, Fernandez-Vivancos C, Pinilla JMG, Nyolczas N, Temporelli PL, Mebazaa A, Lainscak M, Laroche C, Maggioni AP, Piepoli MF, Coats AJS, Ferrari R, Tavazzi L. ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigator Characteristics, treatments and 1-year prognosis of hospitalized and ambulatory heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:100–110.
797. Uijl A, Koudstaal S, Direk K, Denaxas S, Groenwold RHH, Banerjee A, Hoes AW, Hemingway H, Asselbergs FW. Risk factors for incident heart failure in age- and sex-specific strata: a population-based cohort using linked electronic health records. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1197–1206.
798. Caravita S, Vachiery JL. Obstructive ventilatory disorder in heart failure–caused by the heart or the lung? *Curr Heart Fail Rep.* 2016;13:310–318.
799. Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, Brusasco V, Meinertz T, Rosenkranz S. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1222–1229.
800. Canepa M, Franssen FME, Olschewski H, Lainscak M, Bohm M, Tavazzi L, Rosenkranz S. Diagnostic and therapeutic gaps in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *JACC Heart Fail.* 2019;7:823–833.
801. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2020 report.*. 2020. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf..
802. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention.* 2019. www.ginasthma.org..
803. Brook RD, Anderson JA, Calverley PM, Celli BR, Crim C, Denvir MA, Magder S, Martinez FJ, Rajagopalan S, Vestbo J, Yates J, Newby DE. SUMMIT Investigators. Cardiovascular outcomes with an inhaled beta2-agonist/corticosteroid in patients with COPD at high cardiovascular risk. *Heart.* 2017;103:1536–1542.
804. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, Martinez F, Yates J, Newby DE. SUMMIT Investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1817–1826.
805. Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller H, Berliner D, Berschneider K, Tillmann HC, Hiltl S, Bauersachs J, Welte T. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, singlecentre trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6:368–378.
806. Pearse SG, Cowie MR. Sleep-disordered breathing in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:353–361.
807. Cowie MR, Gallagher AM. Sleep disordered breathing and heart failure: what does the future hold? *JACC Heart Fail.* 2017;5:715–723.
808. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive servoventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2015;373:1095–1105.
809. Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, Augostini R, Goldberg L, Holcomb R, Kao A, Khayat RN, Oldenburg O, Stellbrink C, Abraham WT. remedé System Pivotal Trial Study Group Transvenous neurostimulation for central sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388:974–982.
810. Costanzo MR, Ponikowski P, Coats A, Javaheri S, Augostini R, Goldberg LR, Holcomb R, Kao A, Khayat RN, Oldenburg O, Stellbrink C, McKane S, Abraham WT. remedé System Pivotal Trial Study Group Phrenic nerve stimulation to treat patients with central sleep apnoea and heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1746–1754.
811. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, J_anosi A, Kamensk_y G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357:2248–2261.
812. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1231–1239.
813. Al-Gobari M, Le HH, Fall M, Gueyffier F, Burnand B. No benefits of statins for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced

ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2017;12:e0171168.
814. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, Bohm M, Cleland JG, Gullestad L, Kjekshus J, van Veldhuisen DJ, Wikstrand J, Wedel H, McMurray JJ, Pocock SJ. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail.* 2014;2:289–297.
815. Feinstein MJ, Jhund P, Kang J, Ning H, Maggioni A, Wikstrand J, Kjekshus J, Tavazzi L, McMurray J, Lloyd-Jones DM. Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure?. A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:434–441.
816. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Pilote L. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med.* 2010;170:1358–1364.
817. Borghi C, Palazzuoli A, Landolfo M, Cosentino E, Hyperuricemia:. a novel old disorder-relationship and potential mechanisms in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2020;25:43–51.
818. Doehner W, Springer J, Landmesser U, Struthers AD, Anker SD. Uric acid in chronic heart failure–current pathophysiological concepts. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:1269–1270.
819. Huang H, Huang B, Li Y, Huang Y, Li J, Yao H, Jing X, Chen J, Wang J. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:15–24.
820. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Gunawardhana L. CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med.* 2018;378:1200–1210.
821. Hare JM, Mangal B, Brown J, Fisher Jr C, Freudenberger R, Colucci WS, Mann DL, Liu P, Givertz MM, Schwarz RP. OPT-CHF Investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:2301–2309.
822. Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Ishida K, Osaki S, Kinugawa T, Igawa O, Hisatome I, Shigemasa C, Anker SD, Doehner W. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail.* 2010;3:73–81.
823. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, Deswal A, Haddad H, Butler J, Tang WH, Dunlap ME, LeWinter MM, Mann DL, Felker GM, O'Connor CM, Goldsmith SR, Ofili EO, Saltzberg MT, Margulies KB, Cappola TP, Konstam MA, Semigran MJ, McNulty SE, Lee KL, Shah MR, Hernandez AF. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) study. *Circulation.* 2015;131:1763–1771.
824. Verma S, Eikelboom JW, Nidorf SM, Al-Omran M, Gupta N, Teoh H, Friedrich JO. Colchicine in cardiac disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:96.
825. Frommeyer G, Krawczyk J, Dechering DG, Kochhauser S, Leitz P, Fehr M, Eckardt L. Colchicine increases ventricular vulnerability in an experimental whole-heart model. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2017;120:505–508.
826. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, Schink T, Garbe E, Herings R, Straatman H, Schade R, Villa M, Lucchi S, Valkhoff V, Romio S, Thiessard F, Schuemie M, Pariente A, Sturkenboom M, Corrao G. Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ.* 2016;354:i4857.
827. Khalid Y, Dasu N, Shah A, Brown K, Kaell A, Levine A, Dasu K, Raminfard A. Incidence of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a review of literature and meta-regression analysis. *ESC Heart Fail.* 2020;7:3745–3753.
828. Mantel A, Holmqvist M, Andersson DC, Lund LH, Askling J. Association between rheumatoid arthritis and risk of ischemic and nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1275–1285.
829. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators Randomized, double-blind, placebo- controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation.* 2003;107:3133–3140.
830. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, Djian J, Drexler H, Feldman A, Kober L, Krum H, Liu P, Nieminen M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Waldenstrom A, Warren M, Westheim A, Zannad F, Fleming T. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation.* 2004;109:1594–1602.
831. Kotyla PJ. Bimodal function of anti-TNF treatment: shall we be concerned about anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis and heart failure? *Int J Mol Sci.* 2018;19:1739.
832. Baumhakel M, Schlimmer N, Kratz M, Hackett G, Jackson G, Bohm M. Cardiovascular risk drugs erectile function–a systematic analysis. *Int JClin Pract.* 2011;65:289–298.
833. Jaarsma T. Sexual function of patients with heart failure: facts and numbers. *ESC Heart Fail.* 2017;4:3–7.
834. Levine AB, Punihaole D, Levine TB. Characterization of the role of nitric oxide and its clinical applications. *Cardiology.* 2012;122:55–68.
835. Giannetta E, Feola T, Gianfrilli D, Pofi R, Dall'Armi V, Badagliacca R, Barbagallo F, Lenzi A, Isidori AM. Is chronic inhibition of phosphodiesterase type 5 cardioprotective and safe?. A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med.* 2014;12:185.
836. Angermann CE, Ertl G. Depression, anxiety, and cognitive impairment: comorbid mental health disorders in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2018;15:398–410.
837. Sbolli M, Fiuzat M, Cani D, O'Connor CM. Depression and heart failure: the lonely comorbidity. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2007–2017.
838. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrough JW. Screening and management of depression in patients with cardiovascular disease: JACC stateof- the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1827–1845.
839. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, Czajkowski SM, DeBusk R, Hosking J, Jaffe A, Kaufmann PG, Mitchell P, Norman J, Powell LH, Raczynski JM, Schneiderman N. Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients Investigators Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) randomized trial. *JAMA.* 2003;289:3106–3116.
840. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD, Zakhary B, Stough WG, Arias RM, Rivelli SK, Krishnan R. SADHART-CHF Investigators. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:692–699.
841. Angermann CE, Gelbrich G, Stork S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, Schunkert H, Graf T, Kindermann I, Haass M, Blankenberg S, Pankuweit S, Prettin C, Gottwik M, Bohm M, Faller H, Deckert J, Ertl G. MOOD-HF Study Investigators and Committee Members Effect of escitalopram on all-cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression: the MOOD-HF randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:2683–2693.
842. de Boer RA, Meijers WC, van der Meer P, van Veldhuisen DJ. Cancer and heart disease: associations and relations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1515–1525.
843. Farmakis D, Mantzourani M, Filippatos G. Anthracycline-induced cardiomyopathy: secrets and lies. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:907–909.
844. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GY, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM, Zamorano JL, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Carerj S, Dean V, Erol C, Fitzsimons D, Gaemperli O, Kirchhof P, Kolh P, Lancellotti P, Lip GY, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Roffi M, Torbicki A, Vaz Carneiro A, Windecker S. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines Document Reviewers. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2017;19:9–42.
845. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, Atar D, Badimon L, Bax JJ, Cardinale D, Cardone A, Feijen EAM, Ferdinandy P, Lopez-Fernandez T, Gale CP, Maduro JH, Moslehi J, Omland T, Plana Gomez JC, Scott J, Suter TM, Minotti G. The cancer patient and cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2290–2309.
846. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Moslehi JJ, Groarke JD, Bergler-Klein J, Khoo V, Tan LL, Anker MS, von Haehling S, Maack C, Pudil R, Barac A, Thavendiranathan P, Ky B, Neilan TG, Belenkov Y, Rosen SD, Iakobishvili Z, Sverdlov AL, Hajjar LA, Macedo AVS, Manisty C, Ciardiello F, Farmakis D, de Boer RA, Skouri H, Suter TM, Cardinale D, Witteles RM, Fradley MG, Herrmann J, Cornell RF, Wechelaker A, Mauro MJ, Milojkovic D, de Lavallade H, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic PM, Chioncel O, Thum T, Bauersachs J, Andres MS, Wright DJ, Lopez-Fernandez T, Plummer C, Lenihan D. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1945–1960.
847. Ganatra S, Carver JR, Hayek SS, Ky B, Leja MJ, Lenihan DJ, Lenneman C, Mousavi N, Park JH, Perales MA, Ryan TD, Scherrer-Crosbie M, Steingart RM, Yang EH, Zaha V, Barac A, Liu JE. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for cancer and heart: JACC council perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:3153–3163.
848. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res.* 2016;118:1008–1020.
849. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol.* 2018;19:e447–e458.
850. Boekel NB, Duane FK, Jacobse JN, Hauptmann M, Schaapveld M, Sonke GS, Gietema JA, Hooning MJ, Seynaeve CM, Maas A, Darby SC, Aleman BMP, Taylor CW, van Leeuwen FE. Heart failure after treatment for breast cancer. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:366–374.
851. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:945–953.
852. Tromp J, Boerman LM, Sama IE, Maass S, Maduro JH, Hummel YM, Berger MY, de Bock GH, Gietema JA, Berendsen AJ, van der Meer P. Long-term survivors of early breast cancer treated with chemotherapy are characterized by a proinflammatory biomarker profile compared to matched controls. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1239–1246.
853. Hasin T, Gerber Y, Weston SA, Jiang R, Killian JM, Manemann SM, Cerhan JR, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction is associated with increased risk of cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:265–271.
854. Banke A, Schou M, Videbaek L, Moller JE, Torp-Pedersen C, Gustafsson F, Dahl JS, Kober L, Hildebrandt PR, Gislason GH. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:260–266.
855. Meijers WC, de Boer RA. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res.* 2019;115:844–853.
856. de Boer RA, Hulot JS, Tocchetti CG, Aboumsallem JP, Ameri P, Anker SD, Bauersachs J, Bertero E, Coats AJS, Celutkiene J, Chioncel O, Dodion P, Eschenha-

gen T, Farmakis D, Bayes-Genis A, Jager D, Jankowska EA, Kitsis RN, Konety SH, Larkin J, Lehmann L, Lenihan DJ, Maack C, Moslehi JJ, Muller OJ, Nowak-Sliwinska P, Piepoli MF, Ponikowski P, Pudil R, Rainer PP, Ruschitzka F, Sawyer D, Seferovic PM, Suter T, Thum T, van der Meer P, Van Laake LW, von Haehling S, Heymans S, Lyon AR, Backs J. Common mechanistic pathways in cancer and heart failure. A scientific roadmap on behalf of the Translational Research Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2272–2289.
857. Selvaraj S, Bhatt DL, Claggett B, Djousse L, Shah SJ, Chen J, Imran TF, Qazi S, Sesso HD, Gaziano JM, Schrag D. Lack of association between heart failure and incident cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1501–1510.
858. Meijers WC, Maglione M, Bakker SJL, Oberhuber R, Kieneker LM, de Jong S, Haubner BJ, Nagengast WB, Lyon AR, van der Vegt B, van Veldhuisen DJ, Westenbrink BD, van der Meer P, Sillje HHW, de Boer RA. Heart failure stimulates tumor growth by circulating factors. *Circulation.* 2018;138:678–691.
859. Lancellotti P, Suter TM, Lopez-Fernandez T, Galderisi M, Lyon AR, Van der Meer P, Cohen Solal A, Zamorano JL, Jerusalem G, Moonen M, Aboyans V, Bax JJ, Asteggiano R. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J.* 2019;40:1756–1763.
860. Farmakis D, Keramida K, Filippatos G. How to build a cardio-oncology service? *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1732–1734.
861. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:213–220.
862. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131:1981–1988.
863. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, Gravdehaug B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bratland A, Storas TH, Hagve TA, Rosjo H, Steine K, Geisler J, Omland T. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J.* 2016;37:167–1680.
864. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, Pagano JJ, Chow K, Thompson RB, Vos LJ, Ghosh S, Oudit GY, Ezekowitz JA, Paterson DI. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol.* 2017;35:870–877.
865. Celutkiene J, Pudil R, Lopez-Fernandez T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Tocchetti CG, von Haehling S, Barberis V, Flachskampf FA, Ceponiene I, Haegler-Laube E, Suter T, Lapinskas T, Prasad S, de Boer RA, Wechalekar K, Anker MS, Iakobishvili Z, Bucciarelli- Ducci C, Schulz-Menger J, Cosyns B, Gaemperli O, Belenkov Y, Hulot JS, Galderisi M, Lancellotti P, Bax J, Marwick TH, Chioncel O, Jaarsma T, Mullens W, Piepoli M, Thum T, Heymans S, Mueller C, Moura B, Ruschitzka F, Zamorano JL, Rosano G, Coats AJS, Asteggiano R, Seferovic P, Edvardsen T, Lyon AR. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1504–1524.
866. Keramida K, Farmakis D, Bingcang J, Sulemane S, Sutherland S, Bingcang RA, Ramachandran K, Tzavara C, Charalampopoulos G, Filippiadis D, Kouris N, Nihoyannopoulos P. Longitudinal changes of right ventricular deformation mechanics during trastuzumab therapy in breast cancer patients. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:529–535.
867. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, Aakhus S, Miyazaki S, Shirazi M, Galderisi M, Marwick TH. SUCCOUR Investigators. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:392–401.
868. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settelmeier S, Al-Rashid F, Rassaf T, Totzeck M. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:350–361.
869. Pudil R, Mueller C, Celutkiene J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, Barac A, Stanway S, Moslehi J, Suter TM, Ky B, Sterba M, Cardinale D, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Farmakis D, Bergler-Klein J, Anker MS, Von Haehling S, Belenkov Y, Iakobishvili Z, Maack C, Ciardiello F, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic P, Lainscak M, Piepoli MF, Chioncel O, Bax J, Hulot JS, Skouri H, Hagler-Laube ES, Asteggiano R, Fernandez TL, de Boer RA, Lyon AR. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1966–1983.
870. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J, Ardehali R, Tocchetti CG, Lyon AR, Padera RF, Johnson DB, Moslehi J. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res.* 2019;115:854–868.
871. Banke A, Fosbol EL, Moller JE, Gislason GH, Andersen M, Bernsdorf M, Jensen MB, Schou M, Ejlertsen B. Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1447–1453.
872. Platz E, Jhund PS, Claggett BL, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Yusuf S, Solomon SD, McMurray JJ. Prevalence and prognostic importance of precipitating factors leading to heart failure hospitalization: recurrent hospitalizations and mortality. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:295–303.
873. Tomasoni D, Italia L, Adamo M, Inciardi RM, Lombardi CM, Solomon SD, Metra M. COVID 19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation Searching for evidence from a new disease. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:512–526.
874. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CC, Newman A, Loehr L, Folsom AR, Elkind MS, Lyles MF, Kronmal RA, Yende S. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA.* 2015;313:264–274.
875. Violi F, Cangemi R, Falcone M, Taliani G, Pieralli F, Vannucchi V, Nozzoli C, Venditti M, Chirinos JA, Corrales-Medina VF. SIXTUS Study Group Cardiovascular complications and short-term mortality risk in communityacquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2017;64:1486–1493.
876. Rey JR, Caro-Codon J, Rosillo SO, Iniesta AM, Castrejon-Castrejon S, Marco-Clement I, Martin-Polo L, Merino-Argos C, Rodriguez-Sotelo L, Garcia-Veas JM, Martinez-Marin LA, Martinez-Cossiani M, Buno A, Gonzalez-Valle L, Herrero A, Lopez-Sendon JL, Merino JL. CARD-COVID Investigators. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2205–2215.
877. Cannata A, Bromage DI, Rind IA, Gregorio C, Bannister C, Albarjas M, Piper S, Shah AM, McDonagh TA. Temporal trends in decompensated heart failure and outcomes during COVID-19: a multisite report from heart failure referral centres in London. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2219–2224.
878. Konig S, Hohenstein S, Meier-Hellmann A, Kuhlen R, Hindricks G, Bollmann A, Helios Hospitals G. In-hospital care in acute heart failure during the COVID-19 pandemic: insights from the German-wide Helios hospital network. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2190–2201.
879. Zhang Y, Coats AJS, Zheng Z, Adamo M, Ambrosio G, Anker SD, Butler J, Xu D, Mao J, Khan MS, Bai L, Mebazaa A, Ponikowski P, Tang Q, Ruschitzka F, Seferovic P, Tschope C, Zhang S, Gao C, Zhou S, Senni M, Zhang J, Metra M. Management of heart failure patients with COVID-19: a joint position paper of the Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:941–956.
880. Modin D, Jorgensen ME, Gislason G, Jensen JS, Kober L, Claggett B, Hegde SM, Solomon SD, Torp-Pedersen C, Biering-Sorensen T. Influenza vaccine in heart failure. *Circulation.* 2019;139:575–586.
881. Vardeny O, Claggett B, Udell JA, Packer M, Zile M, Rouleau J, Swedberg K, Desai AS, Lefkowitz M, Shi V, McMurray JJV, Solomon SD. PARADIGM-HF Investigators. Influenza vaccination in patients with chronic heart failure: the PARADIGM-HF trial. *JACC Heart Fail.* 2016;4:152–158.
882. Gotsman I, Shuvy M, Tahiroglu I, Zwas DR, Keren A. Influenza vaccination and outcome in heart failure. *Am J Cardiol.* 2020;128:134–139.
883. Bhatt AS, Jering KS, Vaduganathan M, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, Signorovitch J, Thune JJ, Vardeny O, Solomon SD. Clinical outcomes in patients with heart failure hospitalized with COVID-19. *JACC Heart Fail.* 2021;9:65–73.
884. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, C_ıfkov_a R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA. ESC Scientific Document Group 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39:3165–3241.
885. Sliwa K, van der Meer P, Petrie MC, Frogoudaki A, Johnson MR, Hilfiker-Kleiner D, Hamdan R, Jackson AM, Ibrahim B, Mbakwem A, Tschope C, Regitz- Zagrosek V, Omerovic E, Roos-Hesselink J, Gatzoulis M, Tutarel O, Price S, Heymans S, Coats AJS, Muller C, Chioncel O, Thum T, de Boer RA, Jankowska E, Ponikowski P, Lyon AR, Rosano G, Seferovic PM, Bauersachs J. Risk stratification and management of women with cardiomyopathy/heart failure planning pregnancy or presenting during/after pregnancy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:527–540.
886. Sliwa K, Petrie MC, van der Meer P, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Jackson AM, Maggioni AP, Laroche C, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, Roos-Hesselink JW, Seferovic P, van Spaendonck-Zwarts K, Mbakwem A, Bohm M, Mouquet F, Pieske B, Johnson MR, Hamdan R, Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, McMurray JJV, Bauersachs J. Clinical presentation, management, and 6- month outcomes in women with peripartum cardiomyopathy: an ESC EORP registry. *Eur Heart J.* 2020;41:3787–3797.
887. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Goland S, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:207–221.
888. Moulig V, Pfeffer TJ, Ricke-Hoch M, Schlothauer S, Koenig T, Schwab J, Berliner D, Pfister R, Michels G, Haghikia A, Falk CS, Duncker D, Veltmann C, Hilfiker- Kleiner D, Bauersachs J. Long-term follow-up in peripartum cardiomyopathy patients with contemporary treatment: low mortality, high cardiac recovery, but significant cardiovascular co-morbidities. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1534–1542.
889. Stapel B, Kohlhaas M, Ricke-Hoch M, Haghikia A, Erschow S, Knuuti J, Silvola JM, Roivainen A, Saraste A, Nickel AG, Saar JA, Sieve I, Pietzsch S, Muller M, Bogeski I, Kappl R, Jauhiainen M, Thackeray JT, Scherr M, Bengel FM, Hagl C, Tudorache I, Bauersachs J, Maack C, Hilfiker-Kleiner D. Low STAT3 expression sensitizes to toxic effects of beta-adrenergic receptor stimulation in peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2017;38:349–361.
890. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, Vogel-Claussen J, Schwab J, Franke A, Schwarzkopf M, Ehlermann P, Pfister R, Michels G, Westenfeld R, Stangl V, Kindermann I, Kuhl U, Angermann CE, Schlitt A, Fischer D, Podewski E, Bohm M, Sliwa K, Bauersachs J. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J.* 2017;38:2671–2679.

891. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, McMurray J, Yamac H, Labidi S, Struman I, Hilfiker-Kleiner D. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-ofconcept pilot study. *Circulation.* 2010;121:1465–1473.
892. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, Marwick T, Pinney S, Bellazzi R, Favalli V, Kramer C, Roberts R, Zoghbi WA, Bonow R, Tavazzi L, Fuster V, Narula J. The MOGE(S) classification for a phenotypegenotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2046–2072.
893. Hazebroek MR, Kemna MJ, Schalla S, Sanders-van Wijk S, Gerretsen SC, Dennert R, Merken J, Kuznetsova T, Staessen JA, Brunner-La Rocca HP, van Paassen P, Cohen Tervaert JW, Heymans S. Prevalence and prognostic relevance of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Int J Cardiol.* 2015;199:170–179.
894. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Bohm M, Duboc D, Gimeno J, de Groote P, Imazio M, Heymans S, Klingel K, Komajda M, Limongelli G, Linhart A, Mogensen J, Moon J, Pieper PG, Seferovic PM, Schueler S, Zamorano JL, Caforio AL, Charron P. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2016;37:1850–1858.
895. Seferovic PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Gal TB, Lund LH, Felix SB, Arbustini E, Caforio ALP, Farmakis D, Filippatos GS, Gialafos E, Kanjuh V, Krljanac G, Limongelli G, Linhart A, Lyon AR, Maksimovic R, Milicic D, Milinkovic I, Noutsias M, Oto A, Oto O, Pavlovic SU, Piepoli MF, Ristic AD, Rosano GMC, Seggewiss H, Asanin M, Seferovic JP, Ruschitzka F, Celutkiene J, Jaarsma T, Mueller C, Moura B, Hill L, Volterrani M, Lopatin Y, Metra M, Backs J, Mullens W, Chioncel O, de Boer RA, Anker S, Rapezzi C, Coats AJS, Tschope C. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:553–576.
896. members Authors/Task Force. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35:2733–2779.
897. Bondue A, Arbustini E, Bianco A, Ciccarelli M, Dawson D, De Rosa M, Hamdani N, Hilfiker-Kleiner D, Meder B, Leite-Moreira AF, Thum T, Tocchetti CG, Varricchi G, Van der Velden J, Walsh R, Heymans S. Complex roads from genotype to phenotype in dilated cardiomyopathy: scientific update from the Working Group of Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res.* 2018;114:1287–1303.
898. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, Morales A, Taylor MRG, Vatta M, Ware SM. Genetic evaluation of cardiomyopathy– a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail.* 2018;24:281–302.
899. Merlo M, Cannata A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:228–239.
900. Linschoten M, Teske AJ, Baas AF, Vink A, Dooijes D, Baars HF, Asselbergs FW. Truncating titin (TTN) variants in chemotherapy-induced cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2017;23:476–479.
901. Wasielewski M, van Spaendonck-Zwarts KY, Westerink ND, Jongbloed JD, Postma A, Gietema JA, van Tintelen JP, van den Berg MP. Potential genetic predisposition for anthracycline-associated cardiomyopathy in families with dilated cardiomyopathy. *Open Heart.* 2014;1:e000116.
902. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, Govind R, Serrano I, Salazar-Mendiguchia J, Garcia-Pinilla JM, Pascual-Figal DA, Nunez J, Guzzo-Merello G, Gonzalez-Vioque E, Bardaji A, Manito N, Lopez-Garrido MA, Padron-Barthe L, Edwards E, Whiffin N, Walsh R, Buchan RJ, Midwinter W, Wilk A, Prasad S, Pantazis A, Baski J, O'Regan DP, Alonso-Pulpon L, Cook SA, Lara-Pezzi E, Barton PJ, Garcia-Pavia P. Genetic etiology for alcohol-induced cardiac toxicity. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2293–2302.
903. Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, Tsai EJ, Hilfiker-Kleiner D, Kamiya CA, Mazzarotto F, Cook SA, Halder I, Prasad SK, Pisarcik J, Hanley-Yanez K, Alharethi R, Damp J, Hsich E, Elkayam U, Sheppard R, Kealey A, Alexis J, Ramani G, Safirstein J, Boehmer J, Pauly DF, Wittstein IS, Thohan V, Zucker MJ, Liu P, Gorcsan J, McNamara DM, Seidman CE, Seidman JG, Arany Z. IPAC Investigators Imac. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med.* 2016;374:233–241.
904. van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, van den Berg MP, Hilfiker-Kleiner D, Bollen IA, Sliwa K, Alders M, Almomani R, van Langen IM, van der Meer P, Sinke RJ, van der Velden J, Van Veldhuisen DJ, van Tintelen JP, Jongbloed JD. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2014;35:2165–2173.
905. Choi SH, Weng LC, Roselli C, Lin H, Haggerty CM, Shoemaker MB, Barnard J, Arking DE, Chasman DI, Albert CM, Chaffin M, Tucker NR, Smith JD, Gupta N, Gabriel S, Margolin L, Shea MA, Shaffer CM, Yoneda ZT, Boerwinkle E, Smith NL, Silverman EK, Redline S, Vasan RS, Burchard EG, Gogarten SM, Laurie C, Blackwell TW, Abecasis G, Carey DJ, Fornwalt BK, Smelser DT, Baras A, Dewey FE, Jaquish CE, Papanicolaou GJ, Sotoodehnia N, Van Wagoner DR, Psaty BM, Kathiresan S, Darbar D, Alonso A, Heckbert SR, Chung MK, Roden DM, Benjamin EJ, Murray MF, Lunetta KL, Lubitz SA, Ellinor PT. DiscovEHR study and the NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) Consortium Association between titin loss-of-function variants and early-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2018;320:2354–2364.
906. Hazebroek MR, Krapels I, Verdonschot J, van den Wijngaard A, Vanhoutte E, Hoos M, Snijders L, van Montfort L, Witjens M, Dennert R, Crijns H, Brunner-La Rocca HP, Brunner HG, Heymans S. Prevalence of pathogenic gene mutations and prognosis do not differ in isolated left ventricular dysfunction compared with dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e820046.
907. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, Bruneval P, Burke M, Butany J, Calabrese F, d'Amati G, Edwards WD, Fallon JT, Fishbein MC, Gallagher PJ, Halushka MK, McManus B, Pucci A, Rodriguez ER, Saffitz JE, Sheppard MN, Steenbergen C, Stone JR, Tan C, Thiene G, van der Wal AC, Winters GL. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol.* 2012;21:245–274.
908. Halliday BP, Owen R, Gregson J, Vassiliou VS, Chen X, Wage R, Lota AS, Khalique Z, Tayal U, Hammersley DJ, Jones RE, Baksi AJ, Cowie MR, Cleland JGF, Pennell DJ, Prasad SK. Myocardial remodelling after withdrawing therapy for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy: insights from TRED-HF. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:293–301.
909. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, Saberi S, Lakdawala NK, Wheeler MT, Owens A, Kubanek M, Wojakowski W, Jensen MK, Gimeno-Blanes J, Afshar K, Myers J, Hegde SM, Solomon SD, Sehnert AJ, Zhang D, Li W, Bhattacharya M, Edelberg JM, Waldman CB, Lester SJ, Wang A, Ho CY, Jacoby D. EXPLORER-HCM Study Investigators Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396:759–769.
910. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, Fortier A, Lie OH, Saguner AM, Svensson A, Andorin A, Tichnell C, Murray B, Zeppenfeld K, van den Berg MP, Asselbergs FW, Wilde AAM, Krahn AD, Talajic M, Rivard L, Chelko S, Zimmerman SL, Kamel IR, Crosson JE, Judge DP, Yap SC, van der Heijden JF, Tandri H, Jongbloed JDH, Guertin MC, van Tintelen JP, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, Te Riele A, James CA. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2019;40:1850–1858.
911. Leren IS, Saberniak J, Haland TF, Edvardsen T, Haugaa KH. Combination of ECG and echocardiography for identification of arrhythmic events in early ARVC. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10:503–513.
912. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, Daubert JP, de Chillou C, DePasquale EC, Desai MY, Estes NAM, Hua W, Indik JH, Ingles J, James CA, John RM, Judge DP, Keegan R, Krahn AD, Link MS, Marcus FI, McLeod CJ, Mestroni L, Priori SG, Saffitz JE, Sanatani S, Shimizu W, van Tintelen JP, Wilde AAM, Zareba W. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2019;16:e301–e372.
913. Kristensen SL, Levy WC, Shadman R, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Bruun NE, Eiskjaer H, Wiggers H, Brandes A, Thogersen AM, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, Signorovitch J, Kober L, Thune JJ. Risk models for prediction of implantable cardioverter-defibrillator benefit: insights from the DANISH trial. *JACC Heart Fail.* 2019;7:717–724.
914. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, Bauce B, Basso C, Brunckhorst C, Tsatsopoulou A, Tandri H, Paul M, Schmied C, Pelliccia A, Duru F, Protonotarios N, Estes NA, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI, Calkins H. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J.* 2015;36:3227–3237.
915. Elliott PM, Anastasakis A, Asimaki A, Basso C, Bauce B, Brooke MA, Calkins H, Corrado D, Duru F, Green KJ, Judge DP, Kelsell D, Lambiase PD, McKenna WJ, Pilichou K, Protonotarios A, Saffitz JE, Syrris P, Tandri H, Te Riele A, Thiene G, Tsatsopoulou A, Tintelen JP. Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated expert panel report. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:955–964.
916. Mazzarotto F, Tayal U, Buchan RJ, Midwinter W, Wilk A, Whiffin N, Govind R, Mazaika E, de Marvao A, Dawes TJW, Felkin LE, Ahmad M, Theotokis PI, Edwards E, Ing AY, Thomson KL, Chan LLH, Sim D, Baksi AJ, Pantazis A, Roberts AM, Watkins H, Funke B, O'Regan DP, Olivotto I, Barton PJR, Prasad SK, Cook SA, Ware JS, Walsh R. Reevaluating the genetic contribution of monogenic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2020;141:387–398.
917. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Helio T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM. European Society of Cardiology WorkingGroup on Myocardial and Pericardial Diseases Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology WorkingGroup on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34:2636–2648.
918. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper Jr LT. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2348–2364.
919. Tschope C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, Hare JM, Heidecker B, Heymans S, Hubner N, Kelle S, Klingel K, Maatz H, Parwani AS, Spillmann F, Starling RC, Tsutsui H, Seferovic P, Van Linthout S. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18:169–193.
920. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, Stalens C, Sacher F, Babuty D, Trochu JN, Moubarak G, Savvatis K, Porcher R, Laforet P, Fayssoil A, Marijon E, Stojkovic T, Behin A, Leonard-Louis S, Sole G, Labombarda F, Richard P, Metay C, Quijano-Roy S, Dabaj I, Klug D, Vantyghem MC, Chevalier P, Ambrosi P, Salort E, Sadoul N, Waintraub X, Chikhaoui K, Mabo

P, Combes N, Maury P, Sellal JM, Tedrow UB, Kalman JM, Vohra J, Androulakis AFA, Zeppenfeld K, Thompson T, Barnerias C, Becane HM, Bieth E, Boccara F, Bonnet D, Bouhour F, Boule S, Brehin AC, Chapon F, Cintas P, Cuisset JM, Davy JM, De Sandre-Giovannoli A, Demurger F, Desguerre I, Dieterich K, Durigneux J, Echaniz-Laguna A, Eschalier R, Ferreiro A, Ferrer X, Francannet C, Fradin M, Gaborit B, Gay A, Hagege A, Isapof A, Jeru I, Juntas Morales R, Lagrue E, Lamblin N, Lascols O, Laugel V, Lazarus A, Leturcq F, Levy N, Magot A, Manel V, Martins R, Mayer M, Mercier S, Meune C, Michaud M, Minot-Myhie MC, Muchir A, Nadaj-Pakleza A, Pereon Y, Petiot P, Petit F, Praline J, Rollin A, Sabouraud P, Sarret C, Schaeffer S, Taithe F, Tard C, Tiffreau V, Toutain A, Vatier C, Walther-Louvier U, Eymard B, Charron P, Vigouroux C, Bonne G, Kumar S, Elliott P, Duboc D. Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation.* 2019;140:293–302.
921. Echeverria LE, Marcus R, Novick G, Sosa-Estani S, Ralston K, Zaidel EJ, Forsyth C, ALP RI, Mendoza I, Falconi ML, Mitelman J, Morillo CA, Pereiro AC, Pinazo MJ, Salvatella R, Martinez F, Perel P, Liprandi AS, Pineiro DJ, Molina GR. WHF IASC roadmap on Chagas disease. *Glob Heart.* 2020;15:26.
922. Martinez F, Perna E, Perrone SV, Liprandi AS. Chagas disease and heart failure: an expanding issue worldwide. *Eur Cardiol.* 2019;14:82–88.
923. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, Evanovich LL, Hung J, Joglar JA, Kantor P, Kimmelstiel C, Kittleson M, Link MS, Maron MS, Martinez MW, Miyake CY, Schaff HV, Semsarian C, Sorajja P. 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2020;142:e533–e557.
924. Walsh R, Mazzarotto F, Whiffin N, Buchan R, Midwinter W, Wilk A, Li N, Felkin L, Ingold N, Govind R, Ahmad M, Mazaika E, Allouba M, Zhang X, de Marvao A, Day SM, Ashley E, Colan SD, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, Ho CY, Thomson KL, Watkins H, Barton PJR, Olivotto I, Cook SA, Ware JS. Quantitative approaches to variant classification increase the yield and precision of genetic testing in Mendelian diseases: the case of hypertrophic cardiomyopathy. *Genome Med.* 2019;11:5.
925. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, Caleshu C, Corty EW, Crowley SB, Dougherty K, Harrison SM, McGlaughon J, Milko LV, Morales A, Seifert BA, Strande N, Thomson K, Peter van Tintelen J, Wallace K, Walsh R, Wells Q, Whiffin N, Witkowski L, Semsarian C, Ware JS, Hershberger RE, Funke B. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ Genom Precis Med.* 2019;12:e002460.
926. Thomson KL, Ormondroyd E, Harper AR, Dent T, McGuire K, Baksi J, Blair E, Brennan P, Buchan R, Bueser T, Campbell C, Carr-White G, Cook S, Daniels M, Deevi SVV, Goodship J, Hayesmoore JBG, Henderson A, Lamb T, Prasad S, Rayner-Matthews P, Robert L, Sneddon L, Stark H, Walsh R, Ware JS, Farrall M, Watkins HC. NIHR BioResource - Rare Diseases Consortium Analysis of 51 proposed hypertrophic cardiomyopathy genes from genome sequencing data in sarcomere negative cases has negligible diagnostic yield. *Genet Med.* 2019;21:1576–1584.
927. Tuohy CV, Kaul S, Song HK, Nazer B, Heitner SB. Hypertrophic cardiomyopathy: the future of treatment. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:228–240.
928. O'Mahony C, Akhtar MM, Anastasiou Z, Guttmann OP, Vriesendorp PA, Michels M, Magri D, Autore C, Fernandez A, Ochoa JP, Leong KMW, Varnava AM, Monserrat L, Anastasakis A, Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, Omar RZ, Elliott PM. Effectiveness of the 2014 European Society of Cardiology guideline on sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2019;105:623–631.
929. O'Mahony C, Jichi F, Ommen SR, Christiaans I, Arbustini E, Garcia-Pavia P, Cecchi F, Olivotto I, Kitaoka H, Gotsman I, Carr-White G, Mogensen J, Antoniades L, Mohiddin SA, Maurer MS, Tang HC, Geske JB, Siontis KC, Mahmoud KD, Vermeer A, Wilde A, Favalli V, Guttmann OP, Gallego-Delgado M, Dominguez F, Tanini I, Kubo T, Keren A, Bueser T, Waters S, Issa IF, Malcolmson J, Burns T, Sekhri N, Hoeger CW, Omar RZ, Elliott PM. International external validation study of the 2014 European Society of Cardiology Guidelines on Sudden Cardiac Death Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM). *Circulation.* 2018;137:1015–1023.
930. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, Omar RZ, Elliott PM. Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J.* 2014;35:2010–2020.
931. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martin A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG. ESC Scientific Document Group 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018;39:1883–1948.
932. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation.* 2010;121:1533–1541.
933. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastastakis A, Asimaki A, Basso C, Bauce B, Brunckhorst C, Bucciarelli-Ducci C, Duru F, Elliott P, Hamilton RM, Haugaa KH, James CA, Judge D, Link MS, Marchlinski FE, Mazzanti A, Mestroni L, Pantazis A, Pelliccia A, Marra MP, Pilichou K, Platonov PGA, Protonotarios A, Rampazzo A, Saffitz JE, Saguner AM, Schmied C, Sharma S, Tandri H, Te Riele A, Thiene G, Tsatsopoulou A, Zareba W, Zorzi A, Wichter T, Marcus FI, Calkins H. International Experts. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J.* 2020;41:1414–1429.
934. Reichl K, Kreykes SE, Martin CM, Shenoy C. Desmoplakin variant-associated arrhythmogenic cardiomyopathy presenting as acute myocarditis. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11:e002373.
935. Lopez-Ayala JM, Pastor-Quirante F, Gonzalez-Carrillo J, Lopez-Cuenca D, Sanchez-Munoz JJ, Oliva-Sandoval MJ, Gimeno JR. Genetics of myocarditis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart Rhythm.* 2015;12:766–773.
936. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, Adami PE, Biffi A, Caselli S, La Gerche A, Niebauer J, Pressler A, Schmied CM, Serratosa L, Halle M, Van Buuren F, Borjesson M, Carre F, Panhuyzen-Goedkoop NM, Heidbuchel H, Olivotto I, Corrado D, Sinagra G, Sharma S. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J.* 2019;40:19–33.
937. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, Geier C, Kayvanpour E, Liss M, Lai A, Frese K, Pribe-Wolferts R, Amr A, Li DT, Samani OS, Carstensen A, Bordalo DM, Muller M, Fischer C, Shao J, Wang J, Nie M, Yuan L, Hassfeld S, Schwartz C, Zhou M, Zhou Z, Shu Y, Wang M, Huang K, Zeng Q, Cheng L, Fehlmann T, Ehlermann P, Keller A, Dieterich C, Streckfuss-Bomeke K, Liao Y, Gotthardt M, Katus HA, Meder B. Clinical genetics and outcome of left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2017;38:3449–3460.
938. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet.* 2015;386:813–825.
939. Towbin JA, Jefferies JL. Cardiomyopathies due to left ventricular noncompaction, mitochondrial and storage diseases, and inborn errors of metabolism. *Circ Res.* 2017;121:838–854.
940. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial myopathy. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4:640–654.
941. Reddy YNV, Borlaug BA. Left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:486–488.
942. Reddy YNV, Obokata M, Gersh BJ, Borlaug BA. High prevalence of occult heart failure with preserved ejection fraction among patients with atrial fibrillation and dyspnea. *Circulation.* 2018;137:534–535.
943. Packer M, Lam CSP, Lund LH, Redfield MM. Interdependence of atrial fibrillation and heart failure with a preserved ejection fraction reflects a common underlying atrial and ventricular myopathy. *Circulation.* 2020;141:4–6.
944. To AC, Flamm SD, Marwick TH, Klein AL. Clinical utility of multimodality LA imaging: assessment of size, function, and structure. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4:788–798.
945. Farmakis D, Mueller C, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *Eur Heart J.* 2020;41:4050–4056.
946. Westermann D, Neumann JT, Sorensen NA, Blankenberg S. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:472–483.
947. Santema BT, Kloosterman M, Van Gelder IC, Mordi I, Lang CC, Lam CSP, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, Van der Harst P, Hillege HL, Ter Maaten JM, Metra M, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, Van Veldhuisen DJ, Zwinderman AH, Zannad F, Damman K, Van der Meer P, Rienstra M, Voors AA. Comparing biomarker profiles of patients with heart failure: atrial fibrillation vs. sinus rhythm and reduced vs. preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2018;39:3867–3875.
948. Richards M, Di Somma S, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Clopton P, Filippatos GS, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Shah K, Christenson R, Hartmann O, Anker SD, Maisel A. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients: results from the BACH Study (Biomarkers in ACute Heart Failure). *JACC Heart Fail.* 2013;1:192–199.
949. Kamel H, Longstreth Jr WT, Tirschwell DL, Kronmal RA, Broderick JP, Palesch YY, Meinzer C, Dillon C, Ewing I, Spilker JA, Di Tullio MR, Hod EA, Soliman EZ, Chaturvedi S, Moy CS, Janis S, Elkind MS. The AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: rationale and methods. *Int J Stroke.* 2019;14:207–214.
950. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, Mosenzon O, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Budaj A, Kiss RG, Padilla F, Gause-Nilsson I, Langkilde AM, Raz I, Sabatine MS, Wiviott SD. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation.* 2020;141:1227–1234.
951. Global Burden of Disease Study. Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;386:743–800.
952. Cooper Jr LT, Keren A, Sliwa K, Matsumori A, Mensah GA. The global burden of myocarditis: part 1: a systematic literature review for the Global Burden of Diseases Injuries, and Risk Factors 2010 study. *Glob Heart.* 2014;9:121–129.
953. Merken J, Hazebroek M, Van Paassen P, Verdonschot J, Van Empel V, Knackstedt C, Abdul Hamid M, Seiler M, Kolb J, Hoermann P, Ensinger C, Brunner-La Rocca HP, Poelzl G, Heymans S. Immunosuppressive therapy improves both short- and long-term prognosis in patients with virus-negative nonfulminant inflammatory cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e004228.
954. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, Friedrich MG, Klingel K, Lehtonen J, Moslehi JJ, Pedrotti P, Rimoldi OE, Schultheiss HP, Tschope C, Cooper Jr LT, Camici PG. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document. *Circ Heart Fail.* 2020;13:e007405.

955. Grigoratos C, Di Bella G, Aquaro GD. Diagnostic and prognostic role of cardiac magnetic resonance in acute myocarditis. *Heart Fail Rev.* 2019;24:81–90.
956. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:3158–3176.
957. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RS. Cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:411–421.
958. Bang V, Ganatra S, Shah SP, Dani SS, Neilan TG, Thavendiranathan P, Resnic FS, Piemonte TC, Barac A, Patel R, Sharma A, Parikh R, Chaudhry GM, Vesely M, Hayek SS, Leja M, Venesy D, Patten R, Lenihan D, Nohria A, Cooper LT. Management of patients with giant cell myocarditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:1122–1134.
959. Sinagra G, Porcari A, Gentile P, Artico J, Fabris E, Bussani R, Merlo M. Viral presence-guided immunomodulation in lymphocytic myocarditis: an update. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:211–216.
960. Gannon MP, Schaub E, Grines CL, Saba SG. State of the art: evaluation and prognostication of myocarditis using cardiac MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2019;49:e122–e131.
961. Maisch B, Hufnagel G, Kolsch S, Funck R, Richter A, Rupp H, Herzum M, Pankuweit S. Treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy and (peri)-myocarditis with immunosuppression and i.v. immunoglobulins. *Herz.* 2004;29:624–636.
962. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, Moslehi JJ, Pang PS, Sabe MA, Shah RV, Sims DB, Thiene G, Vardeny O. American Heart Association Heart Failure Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141:e69–e92.
963. Felix SB, Staudt A, Dorffel WV, Stangl V, Merkel K, Pohl M, Docke WD, Morgera S, Neumayer HH, Wernecke KD, Wallukat G, Stangl K, Baumann G. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1590–1598.
964. Bajaj NS, Gupta K, Gharpure N, Pate M, Chopra L, Kalra R, Prabhu SD. Effect of immunomodulation on cardiac remodelling and outcomes in heart failure: a quantitative synthesis of the literature. *ESC Heart Fail.* 2020;7:1319–1330.
965. Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. *Cardiac amyloidosis Clin Med (Lond).* 2018;18:s30–s35.
966. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2872–2891.
967. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, Bornstein B, Salas C, Lara-Pezzi E, Alonso- Pulpon L, Garcia-Pavia P. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36:2585–2594.
968. Helder MR, Schaff HV, Nishimura RA, Gersh BJ, Dearani JA, Ommen SR, Mereuta OM, Theis JD, Dogan A, Edwards WD. Impact of incidental amyloidosis on the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing septal myectomy for left ventricular outflow tract obstruction. *Am J Cardiol.* 2014;114:1396–1399.
969. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, Roberts N, Hutt DF, Rowczenio DM, Whelan CJ, Ashworth MA, Gillmore JD, Hawkins PN, Moon JC. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis: prevalence and prognosis in patients undergoing surgical aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9.
970. Cavalcante JL, Rijal S, Abdelkarim I, Althouse AD, Sharbaugh MS, Fridman Y, Soman P, Forman DE, Schindler JT, Gleason TG, Lee JS, Schelbert EB. Cardiac amyloidosis is prevalent in older patients with aortic stenosis and carries worse prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19:98.
971. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, Rubin J, Chiuzan C, Nazif T, Vahl T, George I, Kodali S, Leon MB, Hahn R, Bokhari S, Maurer MS. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2017;38:2879–2887.
972. Nitsche C, Aschauer S, Kammerlander AA, Schneider M, Poschner T, Duca F, Binder C, Koschutnik M, Stiftinger J, Goliasch G, Siller-Matula J, Winter MP, Anvari-Pirsch A, Andreas M, Geppert A, Beitzke D, Loewe C, Hacker M, Agis H, Kain R, Lang I, Bonderman D, Hengstenberg C, Mascherbauer J. Light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis in severe aortic stenosis: prevalence, screening possibilities, and outcome. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1852–1862.
973. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:512–526.
974. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, Restrepo-Cordoba MA, Lopez-Sainz A, Giannoni A, Aimo A, Baggiano A, Martinez-Naharro A, Whelan C, Quarta C, Passino C, Castiglione V, Chubuchnyi V, Spini V, Taddei C, Vergaro G, Petrie A, Ruiz-Guerrero L, Monivas V, Mingo-Santos S, Mirelis JG, Dominguez F, Gonzalez-Lopez E, Perlini S, Pontone G, Gillmore J, Hawkins PN, Garcia-Pavia P, Emdin M, Fontana M. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13:909–920.
975. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC, Grogan M, Lachmann HJ, Bokhari S, Castano A, Dorbala S, Johnson GB, Glaudemans AW, Rezk T, Fontana M, Palladini G, Milani P, Guidalotti PL, Flatman K, Lane T, Vonberg FW, Whelan CJ, Moon JC, Ruberg FL, Miller EJ, Hutt DF, Hazenberg BP, Rapezzi C, Hawkins PN. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation.* 2016;133:2404–2412.
976. Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:129.
977. Bhuiyan T, Helmke S, Patel AR, Ruberg FL, Packman J, Cheung K, Grogan D, Maurer MS. Pressure-volume relationships in patients with transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis secondary to V122I mutations and wild-type transthyretin: Transthyretin Cardiac Amyloid Study (TRACS). *Circ Heart Fail.* 2011;4:121–128.
978. Cheung CC, Roston TM, Andrade JG, Bennett MT, Davis MK. Arrhythmias in cardiac amyloidosis: challenges in risk stratification and treatment. *Can J Cardiol.* 2020;36:416–423.
979. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C. ATTR-ACT Study Investigators Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379:1007–1016.
980. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, Patterson TA, Riley S, Schwartz JH, Sultan MB, Witteles R. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:277–285.
981. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, Gonzalez-Duarte A, Maurer MS, Merlini G, Damy T, Slama MS, Brannagan TH, Dispenzieri A, Berk JL, Shah AM, Garg P, Vaishnaw A, Karsten V, Chen J, Gollob J, Vest J, Suhr O. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation.* 2019;139:431–443.
982. Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, Schmidt H, Waddington-Cruz M, Campistol JM, Bettencourt BR, Vaishnaw A, Gollob J, Adams D. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:109.
983. Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, Goldsmith J, Helmke S, Maurer MS. TTR (transthyretin) stabilizers are associated with improved survival in patients with TTR cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e004769.
984. Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. *Circulation.* 2011;124:2253–2263.
985. Farmakis D, Triposkiadis F, Lekakis J, Parissis J. Heart failure in haemoglobinopathies: pathophysiology, clinical phenotypes, and management. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:479–489.
986. Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Tassiopoulos S, Moyssakis I, Karagiorga M. Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. *Chest.* 2005;127:1523–1530.
987. Farmakis D, Aessopos A. Pulmonary hypertension associated with hemoglobinopathies: prevalent but overlooked. *Circulation.* 2011;123:1227–1232.
988. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, Lung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K. ESC Scientific Document Group 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021;42:563–645.
989. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Li W, Babu- Narayan S, Wort SJ, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre. *Circulation.* 2015;132:2118–2125.
990. Budts W, Roos-Hesselink J, Radle-Hurst T, Eicken A, McDonagh TA, Lambrinou E, Crespo-Leiro MG, Walker F, Frogoudaki AA. Treatment of heart failure in adult congenital heart disease: a position paper of the Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2016;37:1419–1427.
991. Lluri G, Lin J, Reardon L, Miner P, Whalen K, Aboulhosn J. Early experience with sacubitril/valsartan in adult patients with congenital heart disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2019;10:292–295.
992. Appadurai V, Thoreau J, Malpas T, Nicolae M. Sacubitril/valsartan in adult congenital heart disease patients with chronic heart failure – a single centre case series and call for an international registry. *Heart Lung Circ.* 2020;29:137–141.
993. Maurer SJ, Pujol Salvador C, Schiele S, Hager A, Ewert P, Tutarel O. Sacubitril/valsartan for heart failure in adults with complex congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2020;300:137–140.
994. Van De Bruaene A, Meier L, Droogne W, De Meester P, Troost E, Gewillig M, Budts W. Management of acute heart failure in adult patients with congenital heart disease. *Heart Fail Rev.* 2018;23:1–14.
995. Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. *N Engl J Med.* 2018;379:948–957.
996. Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med.* 2019;381:252–263.
997. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, Ludman P, Maggioni AP, Price S, Weston C, Casadei B, Gale CP. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2020. http://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa069.
998. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, Hills MT, Hindricks G, Kusumoto FM, Lane DA, Lau DH, Lettino M, Lip GYH, Lobban T, Pak HN, Potpara T, Saenz LC, Van Gelder IC, Varosy P, Gale CP, Dagres N, Reviewers. Boveda S, Deneke T, Defaye P, Conte G, Lenarczyk R, Providencia R, Guerra JM, Takahashi Y, Pisani C,

Nava S, Sarkozy A, Glotzer TV, Martins Oliveira M. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23:494–495.

999. Schiele F, Aktaa S, Rossello X, Ahrens I, Claeys MJ, Collet JP, Fox KAA, Gale CP, Huber K, Iakobishvili Z, Keys A, Lambrinou E, Leonardi S, Lettino M, Masoudi FA, Price S, Quinn T, Swahn E, Thiele H, Timmis A, Tubaro M, Vrints CJM, Walker D, Bueno H, Scientific Document Group ESC, Halvorsen S, Jernberg T, Jortveit J, Blondal M, Ibanez B, Hassager C. 2020 Update of the quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Association for Acute Cardiovascular Care: the study group for quality indicators from the ACVC and the NSTE-ACS guideline group. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10:224–233.

1000. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelemy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM. ESC Scientific Document Group 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42:1289–1367.

1001. Wallentin L, Gale CP, Maggioni A, Bardinet I, Casadei B. EuroHeart: European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials. *Eur Heart J*. 2019;40:2745–2749.